

Année 1970

THÈSE

NO 2025

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

GARABEDIAN Michèle

née le 21.12.1945 à Boulogne/Seine

Présentée et soutenue publiquement le 2 juillet 1970

LE 25-HYDROXYCHOLECALCIFEROL :
EFFETS CHEZ L'ENFANT

Président : M. ROYER, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Année 1970

THÈSE

NO

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

GARABEDIAN Michèle

née le 21.12.1945 à Boulogne/Seine

Présentée et soutenue publiquement le 2 juillet 1970

LE 25-HYDROXYCHOLECALCIFEROL :
EFFETS CHEZ L'ENFANT

Président : M. ROYER, Professeur



A Monsieur le Professeur P. ROYER

Professeur de Clinique Génétique Médicale

Chevalier de la Légion d'Honneur

Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades

qui a bien voulu accepter la présidence
de cette thèse.

Qu'il veuille bien recevoir toute l'expres-
sion de ma très respectueuse considéra-
tion et sincère gratitude.

A Monsieur le Docteur P. GRENET

Médecin des Hôpitaux

Chef de service de l'Hôpital Hérôld

qui m'a fait découvrir et aimer la pédiatrie.

Je suis heureuse de lui témoigner ainsi
mon respectueux et fidèle attachement.

A Madame le Docteur BALSAN

Maître de recherche au C.N.R.S.

A qui je dois beaucoup plus que le sujet
de cette thèse et mon orientation vers la
recherche biologique.

Qu'elle soit assurée de ma grande admi-
ration et de mon humble dévouement.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux :

Monsieur le Professeur MEARY

Monsieur le Professeur ROUX

Monsieur le Docteur ASSELAÏN, Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur agrégé CHOMETTE.

qu'ils soient assurés de ma vive reconnaissance pour la qualité de l'enseignement qu'ils m'ont prodigué, tant sur la médecine elle-même que sur la façon de concevoir son application.

A tous les membres du Laboratoire ARCHAMBAULT et du Centre
Héliomarin de ROSCOFF, sans lesquels ce travail n'aurait pu
être entrepris.

Mes remerciements les plus sincères.

INTRODUCTION

Le 25 hydroxycholécalférol (25-OH-D₃) métabolite actif de la vitamine D₃ est, depuis sa mise en évidence en 1968, l'objet de nombreuses recherches in vitro et in vivo chez l'animal.

La découverte de propriétés susceptibles d'être appliquées en médecine humaine a rendu nécessaire une étude systématisée des effets de ce produit chez l'enfant normal.

C'est ce vers quoi a tendu ce travail avant d'aborder l'efficacité thérapeutique du 25-OH-D₃ dans les cas de rachitisme tant carentiel que vitamino-résistant.

RAPPEL DES CONNAISSANCES ACQUISES SUR LE 25-OH-D₃.

En 1968, un métabolite biologiquement actif de la vitamine D₃ est reconnu chimiquement par Blunt, De Luca et Schnoes (1) (2), comme étant le 25 hydroxycholécalférol (25-OH-D₃).

Peu de temps après, sa synthèse, réalisée dans le même laboratoire (3), a permis de reprendre les études jusque là entreprises sur le métabolisme et les propriétés de la vitamine D.

Mais avant d'envisager les actions in vitro et in vivo de ce métabolite et pour aider à la compréhension de celles-ci, il est intéressant de rappeler les étapes successives des recherches qui ont permis sa mise en évidence.

1°) LA DECOUVERTE DU 25-OH-D₃ :

Carlsson (4) remarquait, en 1952, un délai entre l'administration de vitamine D et son action sur le transport intestinal du calcium.

La préparation de vitamine D₃ marquée de haute activité spécifique (5) a permis de confirmer ce délai après administration de doses physiologiques de $[1, 2 \text{ } ^3\text{H}]$ Vitamine D₃ et d'écarter l'hypothèse selon laquelle ce délai pouvait être dû au transport de la vitamine D jusqu'à l'intestin ; en effet, 10 unités internationales* de $[1, 2 \text{ } ^3\text{H}]$ vitamine D₃ n'agissent sur le transport du calcium qu'en 10 à 12 heures, alors que la radioactivité apparaît dans l'intestin en une à trois heures (5).

Les travaux ultérieurs ont permis de donner deux explications différentes à ce retard :

a) c'est ainsi que Wasserman aidé de son équipe met en évidence (6), (7), (8), dans la fraction cytoplasmique des cellules de la muqueuse intestinale une protéine douée du pouvoir de fixer le calcium, chez des poulets ayant reçu de la vitamine D. Cette protéine spécifique n'est pas retrouvée chez les poulets rachitiques, mais apparaît chaque fois que l'absorption du calcium est augmentée (régime pauvre en calcium, injection de parathormone) (9).

* 1 unité internationale de vitamine D est équivalente à 0,025 μg .

Elle a été, d'autre part, retrouvée chez les poules dans les glandes utérines sécrétant la coque des oeufs ; tissu dans lequel on connaît également la sensibilité du transport du calcium à la vitamine D (10).

Or, l'administration de vitamine à des poulets rachitiques stimule la synthèse du R.N.A. et la synthèse protéique dans les cellules de la muqueuse intestinale (11), (12), (13), ce qui semblerait confirmer l'hypothèse d'un délai dû au moins en partie, à l'induction, par la vitamine D, d'une protéine capable de transporter le calcium. Cependant, aucune expérience ne permet encore de savoir si les protéines induites par la vitamine D agissent sur le transport du calcium en le fixant directement (identique donc à la "Calcium Binding Protein" isolée par Wassermann) ou en modifiant la structure tertiaire de la membrane cellulaire augmentant de ce fait l'absorption du calcium.

b) Une autre explication avait été envisagée par Raoul et Gounelle (14), puis par Sallis et Holdsworth (15) selon laquelle la vitamine D₃ devait subir une transformation pour pouvoir être biologiquement active.

Cette théorie souvent controversée, est confirmée par l'équipe de chercheurs de De Luca ; en effet, la chromatographie d'extraits tissulaires de rats, après administration de vitamine D₃ marquée (16-17), révèle la présence d'au moins 4 composés migrant différemment et parmi lesquels ont pu être reconnus :

- Dans le "pic I" des esters de la vitamine D₃ et d'acides gras à longue chaîne, d'activité égale à la moitié de celle de la vitamine D₃ injectée (18) ;
- Dans le "pic III" la vitamine D₃ non modifiée (16) ;
- Par contre, la réadministration du "pic IV" à des rats vitamino-prives permet de guérir les troubles dus au rachitisme, de stimuler la mobilisation des minéraux osseux et d'augmenter le transport intestinal du calcium, autant sinon plus que celle de la vitamine D (19) ; le délai de réponse intestinal étant, de plus, beaucoup plus court après administration de ce composé qu'après ingestion de vitamine D₃.

Après fractionnement et purifications successives, il a été possible d'isoler la molécule active et de reconnaître sa structure comme étant identifiable à celle du cholécalciférol (vitamine D₃ hydroxylé en 25.

2°) LES PROPRIETES DU 25 HYDROXYCHOLECALCIFEROL :

Le 25-OH-D₃ a, dès lors, été l'objet de nombreux travaux tendant à étudier son mécanisme d'action in vitro et in vivo chez l'animal.

Les conclusions de ces recherches peuvent être ainsi résumées :

a) non seulement le 25-OH-D₃ a les mêmes actions biologiques que la vitamine D, c'est-à-dire :

- augmentation de l'absorption intestinale du calcium et du phosphore ;
- libération du calcium de l'os normal avec élévation parallèle de la concentration osseuse en citrate. "Facilitation", non encore totalement prouvée, de la minéralisation de l'os déminéralisé. Action "permissive" sur l'induction par la parathormone de modifications des équilibres ioniques osseux ;
- augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium et du phosphore.

b) mais encore il est réellement une forme active de la vitamine D₃ puisque :

- il est 1,4 fois plus actif que le cholécalciférol chez le rat et le poulet (20) ;
- la perfusion de 10 unités internationales de 25-OH-D₃ augmente le transport du calcium à travers la paroi d'une anse intestinale isolée en 4 heures, alors que la perfusion de 10.000 u.i. de vitamine D₃ dans les mêmes conditions, n'a aucune action pendant cette période (20), (21). Ce transport étant par contre augmenté (mais de façon moindre qu'après perfusion de 25-OH-D₃ in vitro) en cas d'ingestion in vivo de 2.000 u.i. de vitamine D₃, 12 heures avant étude.
- 0,9 u.i. de 25-OH-D₃/ml induit directement une résorption osseuse marquée in vitro, alors que 320 u.i./ml de vitamine D₃ cristallisée restent sans effet (22).

La transformation du cholécalciférol en son métabolite polaire se fait principalement, sinon uniquement, dans le foie, comme en témoignent les expériences d'hépatectomies (23) et la mise en évidence d'un système hépatique (24) catalysant la 25 hydroxylation de la vitamine D₃.

c) Restent à rappeler :

- La durée de sa demi-vie (8 à 10 heures) inférieure à celle de la vitamine D₃, ce qui devrait permettre une prévention plus aisée des risques de surdosage en thérapeutique humaine.
- L'action du 25-OH-D₃ sur la perméabilité des membranes (et en particulier celle des mitochondries) au calcium (25).
- Ses effets déjà vus sur l'induction de la synthèse protéique dans les microvillosités des cellules épithéliales de l'intestin grêle, sa localisation préférentielle sur la matrice chromatinienne (26), ainsi qu'au niveau de la membrane nucléaire de ces mêmes cellules (27).

Ces deux derniers résultats faisant ressortir les principales orientations des recherches actuellement poursuivies.

A partir de ces données, un schéma du métabolisme de la vitamine D a pu être établi : la vitamine D₃ absorbée en présence de sels biliaires est transportée par la circulation lymphatique jusqu'au foie ; là, elle subit une 25 hydroxylation et est transférée sur une protéine spécifique migrant électrophorétiquement avec les α_2 -globulines (28) ; le 25-OH-D₃ est ainsi transporté vers les organes effecteurs os, rein, et intestin où il induit la transcription d'un D.N.A. spécifique sur un R.N.A. messager qui code un composé du système transportant le calcium à travers la paroi intestinale et du système mobilisant le calcium osseux.

Mais de nombreux points restent encore à éclaircir :

a) Le 25-OH-D₃ agirait au niveau de la muqueuse intestinale par l'intermédiaire du système adénylcyclase 3'5' AMP cyclique (29), intermédiaire commun à l'action hormonale en général.

b) le 25-OH-D₃ n'est pas le seul métabolite actif de la vitamine D₃.

c) quelle est son action exacte sur les oxydations phosphorylantes dans les mitochondries des hépatocytes.

3°) CHEZ L'HOMME :

Le 25 hydroxycholécalférol a pu être dosé dans le plasma (30).

La mise en évidence de sa faible activité sérique au cours du rachitisme vitamino-résistant hypophosphatémique héréditaire (31) et d'ostéodystrophie secondaire à une insuffisance rénale (32), a permis d'envisager une anomalie du métabolisme de la vitamine D qui expliquerait la résistance de ces atteintes rachitiques à l'apport de vitamine D₃ non directement active.

En dehors de ces constatations, seuls quelques essais cliniques ont été publiés dans des cas de rachitisme vitamino-résistant (33), d'où l'intérêt d'une étude systématique sur l'action de cette molécule chez l'enfant normal et atteint de rachitisme, qu'il soit carentiel ou vitamino-résistant ; travail rendu possible par la mise au point récente en France de la synthèse du 25-OH-D₃ suivant la technique originale.

ENFANTS ETUDIES

- TECHNIQUES D'ETUDE -

LES ENFANTS :

ont été séparés en 5 groupes d'étude :

- Enfants "normaux"
- Enfants atteints de rachitisme carentiel.
- Enfants atteints de rachitisme vitamino-résistant, parmi lesquels ont pu être isolés les cas de :
- Rachitisme "pseudo-carentiel" hypocalcémique (34)
(afin de permettre une comparaison avec le rachitisme carentiel hypocalcémique).
- Rachitisme vitamino-résistant hypophosphatémique familial
- Rachitisme secondaire à une tubulopathie.

A) ENFANTS NORMAUX :

17 enfants (4 filles et 13 garçons) âgés de 7 ans 3 mois $\pm$ 20 mois, mesurant $114,5 \pm 7,47$ cm, pesant $20,5 \pm 3,35$ kg au moment de l'épreuve, suivis au centre héliο-marin de Roscoff et exempts de tout signe d'atteinte rachitique, comme en témoignaient les radiographies du poignet ainsi que les examens biologiques sanguins et urinaires pratiqués chez tous ces enfants.

Pendant la durée de l'épreuve, les ingesta ont été contrôlés pour obtenir un apport quotidien constant en calcium ($800 \text{ mg} \pm 20 \text{ mg}$) et en phosphore ($1100 \text{ mg} \pm 20 \text{ mg}$), l'apport hydrique restant libre.

B) ENFANTS ATTEINTS DE RACHITISME CARENTIEL :

4 enfants présentant des altérations rachitiques d'intensités différentes :

L... M. ♀ née le 24-2-66 a reçu du Stérogyl de façon discontinue depuis l'âge de 5 mois ; début des troubles pendant la 2^e année de vie lorsque l'enfant commence à marcher ; présente au moment de l'épreuve, alors qu'elle est âgée de 3 ans 2 mois, un retard staturo-pondéral (-4 déviations standards), des signes nets cliniques et radiologiques de rachitisme, calcémie 100 mg/L, phosphorémie 20 mg/L, activité des phosphatases alcalines sériques 180 u.K.A. Une vitaminothérapie a été prescrite depuis la découverte des troubles, mais n'a vraisemblablement pas été entreprise. Une enquête familiale n'a pas retrouvé d'autre atteinte, en dehors de la petite taille du père de l'enfant (153 cm).

Les 3 autres enfants présentaient également des signes cliniques et radiologiques évidents de rachitisme, mais n'avaient pas reçu de vitamine D.

L'état staturo-pondéral de ces 4 enfants au moment de l'épreuve, ainsi qu'une éventuelle vitaminothérapie antérieure et la durée de la période sans traitement avant 25-OH-D₃ ont été rassemblés dans le tableau ci-contre :

- RACHITISME CARENTIEL -

TABLEAU I

ENFANTS	H.R.	L.M.	P.Y.	T.R.
Vitaminothérapie D éventuelle	aurait reçu 2 X 15 mg Vit. D ₃ il y a un an	—	—	—
Age au moment de l'épreuve (ans)	2 4/12	3 2/12	1 1/12	1 10/12
Poids (kg)	11,900	9,200	7,700	8,700
Taille	en cm	77	69,5	72
	en D.S.	-4	-2	-4
Signes cliniques et radiologiques de rachitisme	Atteintes radiologiques surtout métaboliques	- grosses altérations radiologiques - déminéralisation intense du squelette	Rachitisme floride avec petites lésions radiologiques	Atteinte grave, tant clinique que radiologique.
Dernier examen avant 25-OH-D ₃	Calcémie : 90mg/l Phosphorémie : 31mg/l Phosphatases alcalines : 31u. Bod	Assez bon état général. Calcémie : 100 mg/l Phosphorémie: 26mg/l alcalines	Phosphorémie : 55mg/l Calcémie : 75mg/l Phosphatases : 28u. Bod.	- Hypotonie, polypnée - Amaigrissement rapide. - Hypocalcémie 59mg/l nécessitant une perfusion calcique - Phosphorémie: 26mg/l

C) ENFANTS ATTEINTS DE RACHITISME "PSEUDO-CARENTIEL" HYPO-CALCEMIQUE :

4 enfants (dont 2 d'une même fratrie) qui présentent des signes importants de rachitisme ayant débuté au cours de la 1^{ère} année de vie ; avec tendance très nette à l'hypocalcémie, pouvant s'accompagner de signes cliniques, plus ou moins corrigée par de fortes doses de vitamine D et récidivant moins de 6 à 7 mois après arrêt de la vitaminothérapie D.

T...I. ♀ née le 17-10-66 : Après un retard staturo-pondéral constaté dès les premiers mois de vie, le diagnostic est porté sur une importante déminéralisation osseuse avec cyphose dorsale et nombreuses fractures malgré un apport physiologique en vitamine D. Lors de l'hospitalisation, l'enfant qui a 17 mois, mesure 68 cm (-4 déviations standards) et pèse 6,800 kg, présente un chapelet costal, des bourrelets épiphysaires, une fontanelle ouverte, pas de signe de spasmophilie, mais surtout une hypotonie généralisée, une hyperlaxité ligamentaire et des douleurs osseuses à la moindre mobilisation.

L'examen radiologique du squelette montre, en plus de la déminéralisation osseuse, de nombreuses stries de Looser-Milkman et un élargissement des zones métaphysaires.

Au point de vue biologique : calcémie 65 mg/l, phosphorémie 25 mg/l, phosphatases alcalines 54,3 u. Bod., calciurie 5,5 mg/kg/24 heures, clearance de la créatinine endogène 69 ml/mn/1,73 m², phosphaturie 140 mg/24 heures, hyperamino-acidurie ; les autres examens complémentaires n'ont pas révélé d'anomalie associée.

La calcémie ne s'est normalisée (100 mg/l) qu'au bout d'un mois de vitaminothérapie (dose totale 90 mg) et supplémentation en calcium (0,5 g/j) et en phosphore (0,64 g/j).

- . Pendant 9 mois de traitement ininterrompu, la dose quotidienne active a varié entre 1 et 1,25 mg de vitamine D₃, mais une hypercalciurie (16 mg/kg/24 heures) a nécessité un apport vitaminique moindre, soit 0,7-1mg/jour.
- . Puis un arrêt de 5 mois, en vue de l'épreuve au 25-OH-D₃ fait baisser la calcémie de 100 mg/l à 82 mg/l et la phosphorémie de 58 mg/l à 29 mg/l, avec diminution de la calciurie et augmentation nette de l'activité des phosphatases alcalines sériques (de 8,2 à 43,5 u. Bod.).

T... T. né le 14-10-68 : frère cadet de l'enfant précédent, a reçu 3.300 u.i./j de vitamine D₃ depuis sa naissance ; mais dès l'âge de 4 mois présente un retard staturo-pondéral (taille -2 D.S., poids en rapport) et des signes cliniques biologiques et radiologiques de rachitisme hypocalcémique ; l'hypocalcémie à 65 mg/l et l'hypophosphorémie à 26 mg/l font commencer aussitôt le traitement par le 25-OH-D₃, associé à une supplémentation calcique.

D.G. ♂ né le 12-7-64, fait partie d'une fratrie de 7 enfants, dont une soeur plus jeune atteinte du même mal et traitée depuis 6 ans par des doses de vitamine D allant de 0,4 à 1 mg/jour. Les autres membres de la famille ne présentent aucun antécédent pathologique évocateur d'une affection squelettique.

Début des troubles et diagnostic à la fin de la 1ère année de vie ; la vitaminothérapie D (0,7 à 2,8 mg/j) parvient à normaliser les signes radiologiques, biologiques et la croissance, mais deux essais d'arrêt de traitement sont suivis de rechute biologique, radiologique, avec dégradation de l'état général au bout de 6 et 7 mois. Le traitement est interrompu 4 mois avant épreuve au 25-OH-D₃ et, lors de l'épreuve, l'enfant âgé de 4 ans 10 mois, présente des signes cliniques graves d'hypocalcémie (calcémie 68 mg/l, phosphorémie 44 mg/l, phosphatases alcalines 24,4 u. Bod.).

F.S. ♂ né le 6-4-68 : Enquête familiale négative ; début des troubles à 7 mois, alors que l'enfant avait reçu des doses physiologiques de vitamine D pendant le 1er trimestre de vie. Signes cliniques, radiologiques et biologiques permettent d'affirmer ce diagnostic ; de plus, l'enfant avait déjà fait 3 crises convulsives (calcémie 62 mg/l, phosphorémie 31 mg/l) sans altérations électroencéphalographiques. L'enfant est dès lors traité par 7.500 u.i. de vitamine D₃ et supplémentation calcique. Cependant à 18 mois, les lésions rachitiques sont toujours aussi évidentes, la taille est à -3 déviations standards et la calcémie, à 53 mg/l à l'arrivée de l'enfant dans le service, est à 70 mg/l au moment de l'épreuve au 25-OH-D₃ après perfusion calcique.

D) ENFANTS ATTEINTS DE RACHITISME VITAMINO-RESISTANT IDIOPATHIQUE HYPOPHOSPHATEMIQUE :

11 enfants ont été étudiés :

- 9 présentent un rachitisme de type I (le plus courant), répondant à la description de Albright, Butler et Bloomberg (35) ;
- chez les 2 autres, le début tardif des troubles permet de les classer dans le cadre des rachitismes décrits par Mac Cance (36).

Pour tous ces enfants, les renseignements concernant les traitements suivis avant 25-OH-D₃, leur efficacité sur la phosphorémie (qui peut être considérée comme le témoin biologique le plus fidèle), et leur état staturo-pondéral au moment de l'épreuve, ont été réunis en un tableau (tableau II).

AVANT EPREUVE AU 25-OH-D₃

CAS	Age (ans)	Taille (cm)	Taille (D.S.)	Poids (kg)	Vitamine D ₃ depuis l'âge de	Dose en mg/jour	Supplémentation		Effet sur Ps mg/l	Dernière prise Vit.D ₃ dose mg
							en Ca	en P		
A.M.	13	142	-2	38,7	10 ans 12 ans 3/12	1 1,66	0,5g/j	0,64g/j	22	8j avant 25OHD ₃
B.C.	15 1/12	135	-2,5	49,5	11 ans depuis 5 mois	5000u.i./j 2	0,5	1,2	20 à 26	15 j
D.M.	12 6/12	129,5	-4	27,6	7 ans 3/12	0,7 à 1	0,5	-	24 à 35	15 j
D.L.	14 5/12	147	-2	49,7	7 ans 6/12	0,7 à 1	0,5	0,64	21 à 32	15 j
L.M.	12 2/12	128,4	-2,5	33	11 ans 2/12	0,3 à 0,5	0,5	1,2	27 à 33	3 mois
H.C.	11	122,3	-2,5	32	4 ans	0,7 à 1	0,5	0,64	23 à 38	15 j
R.D.	16	141	-3,5	43,3	4 ans	0,7 à 1	-	-	25 à 38	20 j
M.F.	7 4/12	109,5	-1,5	22,7	2 ans 4 ans	0,1 à 0,3 0,7 à 1	1	0,64	< 30	10 j
G.M.	11 11/12	136	-2	38	9 ans 3/12	0,7 à 1	1	0,64	20 à 28	8 j
Z.C.	14	128	-5	19,9	20mg de Vit.D ₃ en 3 mois il y a 1 an	-	-	-	17 à 20	-
L.J.	19 6/12	128	> -7	34	12 ans	0,7 à 1	0,5	0,64	20 à 30	16 j

TABLEAU II

1) Rachitisme hypophosphatémique idiopathique familial

A.M. ♀ née le 25-3-56 : rachitisme diagnostiqué à l'âge de 10 ans 5 mois. Phosphorémie de la mère 40 mg/l, du père 19 mg/l, les autres membres de la famille n'ayant pu être examinés.

Déformations rachitiques importantes prédominant au rachis avec scoliose dorsale, aux membres inférieurs avec coxa-vara, crosse antéro-externe des 2 fémurs et faciès caractéristique.

Radiologiquement : ostéoporose vertébrale, trame osseuse en maille de filet, peu de signes métaphysaires.

Traitement contemporain de la découverte du rachitisme : supplémentation en calcium et phosphore ; 1 mg/j de vitamine D₃, dose portée à 1,66 mg/j un an avant épreuve en raison de la persistance d'une hypophosphorémie à 22 mg/l.

G.M. ♀ née le 23-4-57 : Aucun renseignement sur la famille ; Rachitisme diagnostiqué à l'âge de 8 ans 4 mois sur des déformations des membres inférieurs évoluant depuis l'âge de 3 ans. Traitée depuis par 0,7 mg/jour de vitamine D₃ et supplémentation en calcium et phosphore.

Faciès typique de rachitisme vitamino-résistant, coxa-vara écart intercondylien 6 cm couchée, 7 cm debout, écart intermalléolaire 1 cm ; pas de scoliose, de déformation thoracique ni de signes cliniques de rachitisme évolutif au niveau des épiphyses. Phosphorémie de 20 à 26 mg/l, calciurie moyenne entre 2 et 3,3 mg/kg/24 h.

B.C. ♀ née le 18-6-54 : l'enquête familiale retrouve une concentration en phosphore sanguin à la limite inférieure de la normale chez le père (25 mg/l), la mère (39 mg/l), la grand-mère maternelle (35 mg/l) et la grand-mère paternelle (30 mg/l) ; la phosphorémie de son frère est physiologique (52 mg/l).

Début des troubles à 3 ans : déformations des membres inférieurs qui conduisent à une ostéotomie et traitement orthopédique pour genu valgum.

Traitée depuis l'âge de 11 ans : Stérogyl 2.500 puis 5.000 u.i./jour et supplémentation phosphocalcique. A reçu dernièrement 1 mg à 2 mg/j de vitamine D₃ pendant 9 mois.

R.D. ♀ née le 11-1-54 : rachitisme découvert et traité depuis l'âge de 4 ans, enquête familiale négative ; déformations osseuses majeures, genu valgum corrigé par ostéotomie, aggravation progressive, même sous traitement, d'une scoliose dorsale ; aspect radiologique osseux en trame caractéristique, coxa-vara, altérations rachitiques métaphysaires ; atteinte de l'émail dentaire ; puberté complète à 12 ans et croissance de 3 à 4 cm par an.

Traitement reçu : 0,7 à 1mg/j de vitamine D₃, mais chaque fois que la phosphorémie atteint 30 mg/l, augmentation de la calcémie et

hypercalciurie nette obligent à diminuer l'apport vitaminique.

R.C. ♀ née le 17-2-61 : 2^e enfant d'une fratrie de 4, les autres enfants étant bien portants ; les premiers troubles remarqués surviennent à l'âge de 2 ans 6 mois, alors que l'enfant marchait depuis l'âge de 18 mois et suivait une vitaminothérapie D à dose prophylactique. Première hospitalisation et diagnostic à l'âge de 6 ans 4 mois. Depuis cette date, le traitement comporte 20.000 u.i./j de Stérogyl et une supplémentation phosphocalcique. Cependant, lors de l'épreuve au 25-OH-D₃, les altérations radiologiques restent manifestes et la phosphorémie est passée de 27 à 22 mg/l depuis l'arrêt de la vitaminothérapie en vue du test.

L.M. ♀ née le 15-11-57 : 7 frères et soeurs bien portants, pas d'antécédent familial d'atteinte squelettique.

Mise en extension des membres inférieurs et plâtre à l'âge de 15 mois pour atteinte pelvienne ; puis subit 3 ostéotomies. Importantes déformations rachitiques : genu valgum, crosse antéro-externe et rotation interne des fémurs, nets bourrelets épiphysaires, chapelet chondrocostal, émail dentaire altéré.

Traitée depuis l'âge de 11 ans par 0,3 à 0,5 mg/j de vitamine D₃ et supplémentation phosphocalcique. La phosphorémie étant ainsi maintenue autour de 30 mg/l.

H.C. ♀ née le 5-5-58 : rachitisme évolutif constaté à l'âge d'un an, alors que l'enfant a déjà reçu 6 fois 15 mg de vitamine D₃. Hypophosphorémie et altérations radiologiques sont encore notées un an après, ainsi qu'une hypophosphorémie retrouvée chez les parents (27 et 24 mg/l), mais non chez les deux autres enfants.

A l'âge de 7 ans : sa taille est à -3 déviations standards, les déformations osseuses et les atteintes radiologiques sont un peu améliorées après 3 ans de vitaminothérapie D (0,7 à 1 mg/l) et supplémentation phosphatée, la phosphorémie n'a jamais dépassé 30 mg/l. Ce traitement poursuivi identique jusqu'à l'épreuve au 25-OH-D₃ ne s'est accompagné d'aucune amélioration tant clinique que radiologique, mais l'apport quotidien a dû en être diminué à 0,2 mg, 3 mois avant l'épreuve au 25-OH-D₃, à la suite d'une élévation de la calcémie à 110 mg/l.

D.L. ♀ née le 25-11-53 : Père atteint de rachitisme vitamino-résistant (taille 155 cm, phosphorémie 16 mg/l). Début des troubles à 1 an 8 mois, plâtrée pour menace de coxa-vara, elle reçoit jusqu'à 3 ans 2 mois du Stérogyl, supplémentation calcique et rayons ultra-violets, le rachitisme est alors considéré comme guéri. A 7 ans 6 mois, elle mesure 108 cm, un examen radiographique montre des signes de rachitisme au niveau du bassin, âge osseux normal ; calcémie 105 mg/l, phosphorémie 23 mg/l, activité des phosphatases alcalines 13,5 u. Bodansky.

Le père médecin ayant porté le diagnostic de rachitisme vitamino-résistant hypophosphatémique familial, l'enfant reçoit alors 0,7 à 1mg/j de vitamine D₃ jusqu'à 15 jours avant l'épreuve au 25-OH-D₃. A ce moment, il persiste quelques séquelles radiologiques au niveau des membres inférieurs, la calcémie est à 95 mg/l, la phosphorémie à 27 mg/l et les phosphatases alcalines à 7 u. Bodansky.

D.M. ♀ née le 9-9-56 : Soeur de la précédente (ainsi sur 3 enfants, 2 sont atteints comme le père, mère bien portante). Découverte de signes cliniques et radiologiques de rachitisme discret (mais phosphorémie 24 mg/l, taille 96 cm) à l'âge de 4 ans 3 mois, altérations apparues en dépit d'une vitaminothérapie D₃ depuis la naissance (10 injections en tout de 5 mg). A partir de ce moment, le traitement est augmenté à 20 mg/mois, associé à un régime pauvre en calcium.

Puis, depuis 4 ans, 30 mg/mois de vitamine D₃ et supplémentation calcique n'empêchent pas la persistance d'un flou métaphysaire au niveau des genoux, le retard de maturation osseuse (âge osseux 10 ans 1/2 pour 12 1/2 d'âge chronologique), le retard staturo-pondéral (-2 D.S.) et l'hypophosphorémie à 25-27 mg/l constatés avant l'épreuve au 25-OH-D₃.

2°) Rachitisme à début tardif

Z.C. ♀ née le 25-11-65 : Enquête familiale difficile étant données les origines martiniquaises de l'enfant, semble négative.

Apparition à l'âge de 11 ans de déformations des membres inférieurs et thoraciques rapidement évolutives avec douleurs à la marche, épisodes fébriles et arrêt de la croissance. Reçoit d'abord 25 gouttes/j de Stérogyl pendant 3 mois ; puis plâtre cruropédieux, pénicillothérapie et corticothérapie pour suspicion de rhumatisme articulaire aigu n'empêchent pas l'évolution vers l'impotence totale 2 ans après le début des troubles ; l'examen au moment de l'épreuve au 25-OH-D₃ retrouve de plus une hypotonie, hyperlaxité ligamentaire, biologiquement une phosphorémie à 17 mg/l, une calcémie à 105 mg/l, l'activité des phosphatases alcalines sériques à 50 u.K.A., calciurie 2,8 à 4,4 mg/kg/24 h, clearance de la créatinine 134 ml/mn/1,73 m², taux de réabsorption tubulaire du phosphore 85 %, citratémie élevée 37 mg/l, pas d'hyperamino acidurie. Les examens endocriniens et de la fonction exocrine du pancréas à la recherche d'une éventuelle polyadénomatose sont restés négatifs ; cette recherche ayant été orientée par l'aspect radiologique de grande ostéoporose avec déminéralisation de l'orbite et de la base du crâne, et nombreuses et importantes zones de résorption sous-périostée évoquant un hyperparathyroïdisme.

L.J. ♂ né le 9-7-49 : Enquête familiale négative. Diagnostic de rachitisme à 12 ans, auquel s'ajoute par la suite celui d'une neurofibromatose probable. Traité depuis par 0,7 à 1 mg/j de vitamine D₃ et supplémentation phosphocalcique. Au moment de l'épreuve il persiste

une scoliose dorsale nette avec déformation thoracique, anomalies de la paroi osseuse de l'orbite, coxa-vara bilatérale, malformations des os longs, l'âge osseux est alors 16 ans.

E) ENFANTS ATTEINTS DE RACHITISME SECONDAIRE :

4 enfants porteurs de cystinose dont 3 membres d'une même fratrie.

Pour tous ces enfants le diagnostic a été confirmé par la mise en évidence de cristaux de cystine dans la cornée, la moelle osseuse et d'une concentration intraleucocytaire en cystine anormalement élevée.

L.M. ♀ née le 11-7-65 : Hospitalisée à l'âge de 14 mois pour état subtoxique, troubles digestifs et neurologiques. Pâleur, hypotrophie, polyurie, photophobie, lésions cliniques de rachitisme, hypocalcémie à 88 mg/l, glycosurie, protéinurie de type tubulaire, syndrome de perte de sel font porter le diagnostic de cystinose.

A 2 ans et 3 mois, la taille est à -3 D.S., le poids à -2 D.S., l'âge osseux de 18 mois ; au point de vue radiologique il est noté un rapport corticodiaphysaire abaissé à 0,37, de nombreuses stries scalariformes et d'importantes séquelles rachitiques ; la calcémie est à 104 mg/l, la phosphorémie à 44 mg/l, les phosphatases alcalines 9 u. Bod., citratémie 30 mg/l, calciurie 1 mg/kg/24 h, clearance de la créatinine 15 ml/mn/1,73 m².

Le traitement comporte depuis le diagnostic : une vitaminothérapie D 10.000 u.i./j avec supplémentation calcique, en bicarbonates, en chlorure de sodium et une restriction des apports en ions H⁺ par régime pauvre en méthionine cystine afin de maintenir un équilibre acido-basique et électrolytique satisfaisant.

Arrêt de la vitaminothérapie 3 mois avant 25-OH-D₃ (dose totale, 25 mg, dans l'année précédant l'épreuve).

L.P. ♀ née le 17-7-64 : Cystinose découverte à l'âge de 28 mois, lors de l'hospitalisation de sa soeur, histoire et traitement semblables. A trois ans trois mois, la taille est à -4 D.S., le poids à -3 D.S., l'âge osseux de 2 ans ; calcémie 100 mg/l, phosphorémie 42 mg/l, phosphatases alcalines 5 u. Bod., calciurie 1,6 mg/kg/24 h, clearance de la créatinine 22 ml/mn/1,73 m², citratémie 26,4 mg/l.

La traitement des altérations rachitiques (10.000 u.i. Vitamine D₃) commencé à l'âge de 28 mois est arrêté 4 mois 1/2 avant épreuve au 25-OH-D₃, la dose totale de vitamine D₃ reçue pendant l'année précédente étant de 64,25 mg.

L.C. ♂ né le 17-4-1968 : Frère des deux enfants précédents, le 4^e enfant de cette fratrie est décédé à l'âge de 1 an de deshydratation

aiguë; le 5è est normal; la transmission héréditaire récessive a été confirmée par dosage de cystine intraleucocytaire dans le sang des parents.

Début des troubles à 5 mois, l'enfant reçoit depuis : 2.500 u.i./j de vitamine D₃. Au moment de l'épreuve, l'âge osseux est de 6 mois pour 1 an d'âge chronologique; un flou métaphysaire avec élargissement, spicules et double contour témoigne des lésions rachitiques; calcémie 97 mg/l, phosphorémie variant entre 20 et 30 mg/l. Phosphatases alcalines 7,8 u. Bod., calciurie 4,5 à 6 mg/kg/j, citratémie 21 mg/l, citraturie 60 mg/kg/j (normale < 20 mg/kg/24 h), clearance de la créatinine endogène 53 à 67 ml/mn/1,73 m²; le traitement est arrêté depuis 15 jours.

S.E. ♂ né le 5-1-68 : Seul membre atteint de sa famille, présente une histoire semblable. Les premiers troubles polyurie et polydypsie apparaissent à l'âge de 7 mois, l'enfant ayant déjà reçu 8 mg de vitamine D₃; à 12 mois, le diagnostic de rachitisme ne fait aucun doute, celui de cystinose est affirmé par les résultats du dosage intraleucocytaire de cystine, à ce moment la calcémie est de 86 à 95 mg/l, la phosphorémie à 12, 16 et 26 mg/l, les phosphatases alcalines 69 u.K.A., calciurie 1,3 mg/kg/24 h, les signes cliniques et radiologiques de rachitisme sont évidents, mais sans retard statural. L'épreuve au 25-OH-D₃ est alors entreprise 15 jours après arrêt du Stérogyl (5.000 u.i./j commencé 6 mois avant).

TECHNIQUES D'ETUDE :

Tous les enfants ont reçu un apport contrôlé et fixe en calcium et phosphore pendant toute la durée de l'épreuve, sans restriction d'apport hydrique.

Pour les paramètres biologiques étudiés, les méthodes suivantes ont été utilisées :

- dosage de la créatinine par coloration de Jaffé (37);
- dosage du calcium par complexométrie au plasma Corinth B (38);
- dosage du phosphore selon la technique de Fiske et Subbarow (39)
- dosage du magnésium par spectrophotométrie d'absorption atomique;
- dosage des citrates avec la technique de Antener et coll. (40)

ETUDE STATISTIQUE :

Pour chaque donnée et pour l'ensemble des observations d'une même catégorie, la moyenne des 4 jours témoins est comparée successivement aux moyennes des différents jours d'épreuve par le test de comparaison de moyennes appariées.

De plus, pour chaque enfant, les valeurs, en ce qui concerne les éliminations urinaires étudiées, de la période témoin et les valeurs après 25-OH-D₃ ont été analysées par le test non paramétrique de Wilcoxon.

N'ont été considérées comme significatives que les variations par rapport à la concentration de base telles que $p < 0,05$.

ENFANTS NORMAUX

- PROTOCOLE D'ETUDE - RESULTATS -

LE PROTOCOLE :

Ces 17 enfants exempts de tout signe de rachitisme ont été divisés en 3 séries :

- La série A comporte 5 enfants qui ont reçu une dose unique de 25 hydroxycholécalférol en solution alcoolique (produit H 4682 du laboratoire Roussel) en une seule prise le matin, à jeun, soit 0,266 mg, correspondant à 16.000 unités internationales, puisque d'après les études faites chez le rat (20) un milligramme de 25-OH-D₃ est biologiquement équivalent à 60.000 u.i. de vitamine D₃.

- Les 6 enfants de la série B ont reçu de la même façon une dose identique de 25-OH-D₃, mais en solution huileuse. (0,133 mg 25-OH-D₃, 0,125 ml alcool éthylique à 100°, huile d'arachide Q.S.P. 2,5 ml).

- Les 6 enfants de la série C permettront une étude comparative puisqu'ayant reçu une dose équivalente de vitamine D₃ (0,400 mg soit 16.000 unités internationales) dans les mêmes conditions et en solution alcoolique.

Cette étude a porté, quelle que soit la série, sur 15 jours consécutifs : 3 jours d'adaptation au régime alimentaire fixe, 4 jours témoins, 8 jours d'étude après administration de 25 hydroxycholécalférol (cette dernière période ayant été prolongée de 6 jours pour la série B).

Les mesures et dosages suivants ont été pratiqués :

Vitamine D₃
ou 25-OH-D₃

PERIODE TEMOIN					EPREUVE							
Calcémie												
Phosphorémie												
Magnésémie												
Citratémie												
Cléarence de la créatinine	3°j			1 heure	1°	3°						8°
Phosphatases alcalines sériques												
Diurèse *												
Calciurie	4°j	3°j	2°j	1°j	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°
Phosphaturie												
Créatininurie												
Citratémie												
Magnésémie	3°j			1°j	1°	3°						8°
Avant 25-OH-D ₃ ou vitamine D ₃					Jours après 25-OH-D ₃ ou vit. D ₃							

* les paramètres urinaires sont dosés sur les urines de 24 heures (recueils de 9 heures à 9 heures le lendemain matin)

LES RESULTATS :

. Cliniques : 25-OH-D₃ et vitamine D₃ ont été acceptés sans difficulté par les enfants en dehors d'un certain degré d'agitation chez les enfants du groupe A, dû à la forte teneur en alcool du produit ingéré (20 ml d'éthanol à 90°). Aucune anomalie du pouls, de la tension artérielle, de l'appétit ou de l'état général, n'a été observée après ingestion du produit étudié.

. Sur les paramètres biologiques sanguins : Après ingestion de 25-OH-D₃ comme après celle de vitamine D₃, nous n'avons constaté aucune modification significative de la phosphorémie, de l'activité des phosphatases alcalines, de la citratémie ou de la magnésémie (tableaux 3 et 4).

Par contre, on observe une montée significative de la calcémie

	SERIES	PERIODE TEMOIN	1 j après	3 j après	8 j après
CALCEMIE (mg/l)	A (25-OH-D ₃)	100 ± 1,05	103,6 ± 2,70 (p < 0,05)	100,4 ± 1,82 (n.s.)	99,4 ± 0,89 (n.s.)
	B (25-OH-D ₃ huileux)	100 ± 0	104 ± 1,29 (p < 0,001)	102 ± 0,82 (p < 0,001)	100,14 ± 0,38 (n.s.)
	C (Vit. D ₃)	100,25 ± 0,45	101,83 ± 0,52 (p < 0,05)	100,17 ± 0,41 (n.s.)	100 ± 0,63 (n.s.)
PHOSPHOREMIE (mg/l)	A	47,9 ± 2,77	49,2 ± 3,35 (n.s.)	50,8 ± 4,87 (n.s.)	52,8 ± 4,21 (n.s.)
	B	47,21 ± 2,86	47,57 ± 3,36 (n.s.)	48 ± 2,24 (n.s.)	47,5 ± 2,26 (n.s.)
	C	47,76 ± 2,38	49,7 ± 2,68 (n.s.)	45,83 ± 4,28 (n.s.)	48,17 ± 1,5 (n.s.)
PHOSPHATASES ALCALINES (u. Bod.)	A	8,37 ± 5,8	6,68 ± 3,98 (n.s.)	8,66 ± 5,25 (n.s.)	8,70 ± 5,04 (n.s.)
	B	9,64 ± 2,37	9,29 ± 2,52 (n.s.)	9,28 ± 2 (n.s.)	-
	C	7,97 ± 2,71	8,33 ± 2,15 (n.s.)	7,33 ± 1,78 (n.s.)	-

TABLEAU III

SERIE A : APRES 25-OH-D₃ EN SOLUTION ALCOOLIQUE

		<u>CITRATEMIE mg/l</u>
Période témoin :		23,27 ± 3,41
Jours après 25-OH-D ₃ :		
	1	23,06 ± 5,80 (n.s.)
	3	21,94 ± 6,39 (n.s.)
	8	22,19 ± 7,78 (n.s.)
		<u>MAGNESEMIE μ M/l</u>
Période témoin :		885 ± 65 (n.s.)
Jours après 25-OH-D ₃ :		
	1	860 ± 115 (n.s.)
	3	855 ± 9 (n.s.)
	8	905 ± 120 (n.s.)

"Etude de la magnésémie et de la citratémie en période témoin et après 25-OH-Cholécalficérol (25-OH-D₃) "

La moyenne $\pm$, l'écart-type, sont donnés pour les périodes correspondantes. Le résultat de la comparaison des moyennes est inscrit entre parenthèses. (n.s.) = non significatif.

TABLEAU IV

24 heures après ingestion (tableau 3) de 25-OH-D₃ quelle que soit sa présentation comme après ingestion de vitamine D₃. Mais sans dépasser les limites physiologiques de la concentration plasmatique en calcium (95 à 106 mg/l).

Cette augmentation est transitoire : les calcémies étant semblables au taux de base 3 et 8 jours après ingestion de 25-OH-D₃ en solution alcoolique ou de vitamine D₃.

Dans la série B (25-OH-D₃ huileux) cette augmentation semble plus significative ($p < 0,001$) et plus durable (le 1° et 3° jour après ingestion).

. Sur la calciurie (Tableau VI)

Que les résultats soient exprimés en mg/24 heures en mg/kg/24 heures ou en rapport calcium sur créatinine urinaires, ils mettent en évidence une variation significative de l'élimination urinaire du calcium sans sortir toutefois des limites physiologiques (≤ 6 mg/kg/24 h).

Cependant ces variations diffèrent d'une série à l'autre (figure 1)

- Après ingestion de vitamine D₃ on observe une élévation significative de la calciurie ($p < 0,02$) le 1er jour, suivie d'une diminution significative le 2° jour ($p < 0,01$) et le 4° jour ($p < 0,05$) ; variations qui ne peuvent être imputées à des recueils d'urines non strictement identiques, les fluctuations de la diurèse n'étant pas significatives.

- Après ingestion de 25-OH-D₃ sous forme alcoolique, la calciurie augmente de façon significative nette ($p < 0,001$ dès le 1er jour et reste élevée pendant les 8 jours d'études ($p < 0,01$ à $p < 0,001$).

L'étude des courbes individuelles montre que cette augmentation est significative dans tous les cas ($p < 0,01$ et $< 0,05$).

- Après ingestion de 25-OH-D₃ en solution huileuse, la calciurie s'élève significativement le 1er jour ($p < 0,05$), le 8° jour ($p < 0,05$) et le 15° jour ($p < 0,05$), l'étude ayant été prolongée à 15 jours chez ces enfants.

L'étude a été pratiquée au mois de novembre chez les enfants de la série B, en mars pour la série A et en janvier pour la série C, mais les variations saisonnières de la calciurie (41) ne peuvent expliquer les différences observées entre les séries puisqu'il n'y a pas de différence significative si l'on compare les périodes témoins des 3 séries.

n. s. = non significatif $p > 0,05$

DIURESE (ml/24 h)

SERIES	PERIODE TEMOIN	1 j après	2 j...	3 j...	4 j...	5 j...	6 j...	7 j...	8 j...
A	642 ± 192	642 ± 174 (n. s.)	671 ± 136 (n. s.)	667 ± 102 (n. s.)	795 ± 171 (n. s.)	795 ± 171 (n. s.)	918 ± 328 ($p < 0,05$)	656 ± 225 (n. s.)	663 ± 103 (n. s.)
B	820 ± 209	859 ± 200 (n. s.)	787 ± 109 (n. s.)	850 ± 299 (n. s.)	976 ± 179 (n. s.)	900 ± 223 (n. s.)	734 ± 204 (n. s.)	754 ± 235 (n. s.)	787 ± 212 (n. s.)
C	805 ± 120	687 ± 103 (n. s.)	485 ± 25 (n. s.)	659 ± 163 (n. s.)	521 ± 97 (n. s.)	570 ± 95 (n. s.)	657 ± 196 (n. s.)	921 ± 278 (n. s.)	582 ± 191 (n. s.)

CLEARANCE DE LA CREATININE ENDOGENE (ml/min/1,73 m²)

A	94,75±9,32	99,25±8,81 (n. s.)		99,25±0,96 (n. s.)					108,5±9,4 (n. s.)
C	96,77±21,09	92,33±24,16 (n. s.)		77,83±10,38 (n. s.)					76,83±22,23 (n. s.)

TABLEAU V

Etude de la diurèse et de la filtration glomérulaire en période témoin et après ingestion vitamínique.

Etude des CALCIURES en mg/kg/24 heures
moyennes et écarts-types en période témoin et

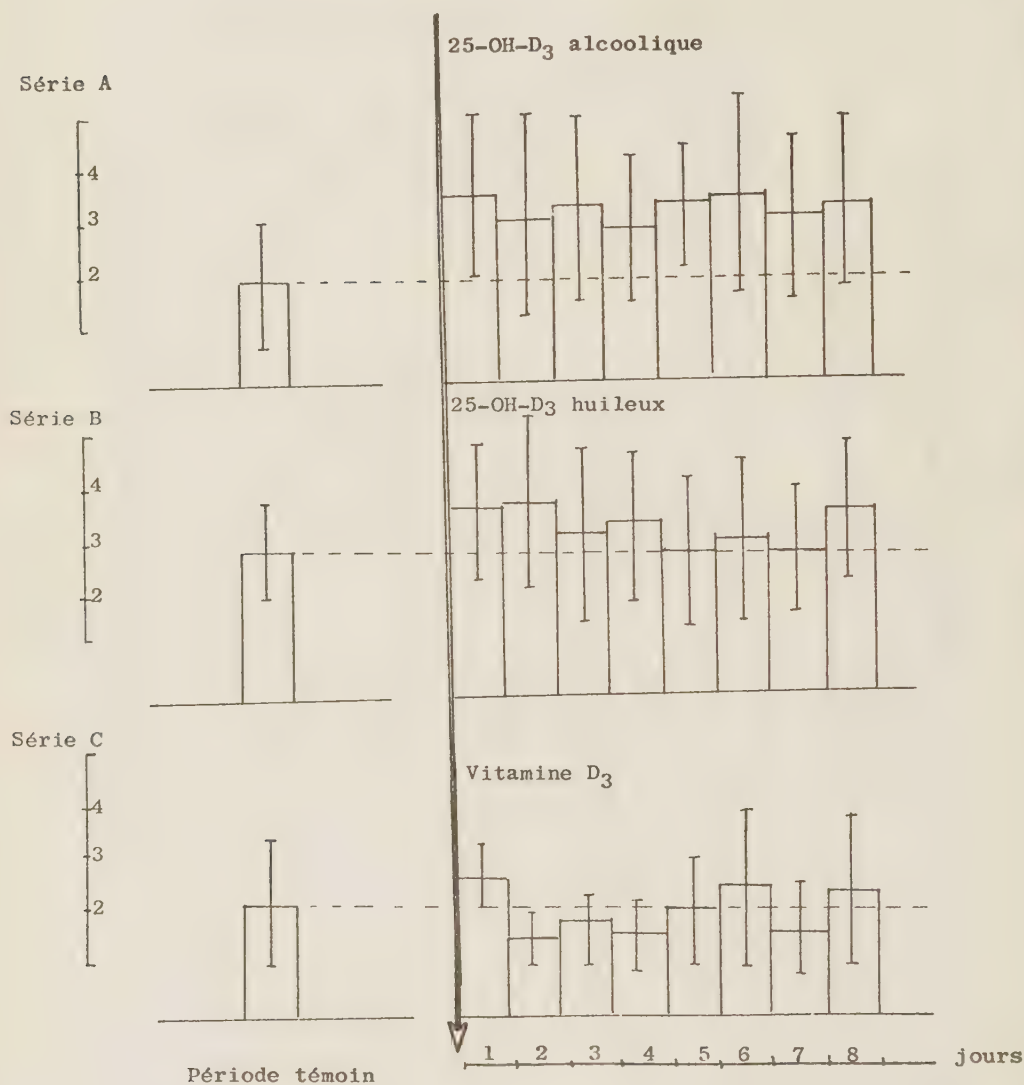
Calciures moyennes quotidiennes après ingestion de 25-OH-D₃ ou de Vitamine D₃

	Série A	Série B	Série C
JOURS APRES	1,84 ± 1,26	2,77 ± 0,97	2,05 ± 0,74
	<u>25-OH-D₃ alcoolique</u>	<u>25-OH-D₃ huileux</u>	<u>Vitamine D₃</u>
1°	3,48 ± 1,36 (p < 0,01)	3,6 ± 1,44 (p < 0,05)	2,74 ± 0,7 (p < 0,02)
2°	3,1 ± 1,81 (p < 0,01)	3,72 ± 1,67 (n.s.)	1,45 ± 0,53 (p < 0,01)
3°	3,28 ± 1,72 (p < 0,02)	3,14 ± 1,66 (n.s.)	1,68 ± 0,75 (n.s.)
4°	2,9 ± 1,33 (p < 0,05)	3,21 ± 1,40 (n.s.)	1,54 ± 0,74 (p < 0,05)
5°	3,32 ± 1,08 (p < 0,01)	2,85 ± 1,47 (n.s.)	2 ± 1,08 (n.s.)
6°	3,48 ± 1,88 (p < 0,05)	2,93 ± 1,49 (n.s.)	2,46 ± 1,37 (n.s.)
7°	3,1 ± 1,52 (p < 0,05)	2,86 ± 1,2 (n.s.)	1,61 ± 0,91 (n.s.)
8°	3,34 ± 1,49 (p < 0,01)	3,66 ± 1,33 (p < 0,05)	2,39 ± 1,47 (n.s.)

(n.s. = non significatif)

TABEAU VI

CALCIURIES MOYENNES EN MG/KG/24 h ET ECARTS TYPES SUR 4 JOURS
EN PERIODE TEMOIN ET QUOTIDIENNEMENT APRES INGESTION DU PRODUIT ETUDIE



On pourrait attribuer la plus grande influence du produit A sur la calciurie, à l'action du solvant alcoolique :

. Soit que l'alcool soit actif sur la calciurie comme l'ont montré diverses expériences (42) (43), mais nous n'avons pas étudié chez l'enfant normal l'action du solvant éthanolique ingéré isolément.

. Soit que la vitamine D en solution huileuse soit absorbée de façon moindre et retardée par la nécessité de transformer le solvant pour le rendre digestible. En effet certains chercheurs (44) trouvent une absorption maximum de la vitamine D₂ huileuse au niveau de l'iléon alors que d'autres (45) utilisant une solution alcoolique de vitamine D, trouvent une absorption maximum au niveau du jéjunum. Cette explication étant de toutes façons insuffisante puisque l'administration intramusculaire de vitamine D dissoute dans le propylène-glycol fait retrouver une plus grande activité vitaminique dans la bile (principale voie d'excrétion) que l'administration de vitamine D huileuse (46). Que l'augmentation de la calciurie soit plus nette et plus prolongée avec le 25-OH-D₃ en solution alcoolique par adjonction de l'effet propre du solvant, ou que l'action du 25-OH-D₃ soit partiellement inhibée en solution huileuse, il n'en reste pas moins que le 25-OH-D₃, quelque soit son support, est cause d'une augmentation plus significative de la calciurie le 1^{er} jour après ingestion et d'une persistance de cet effet non retrouvée après ingestion de vitamine D₃.

Persistance qui ne peut être attribuée à une élévation du calcium filtré étant donnée l'absence d'hypercitratémie, ou de modification appréciable de la filtration glomérulaire.

. Sur la magnésurie (Tableau VII)

L'étude n'a pu en être pratiquée que chez les enfants ayant reçu la solution alcoolique de 25-OH-D₃.

Dans cette série A nous avons observé une augmentation significative de l'excrétion urinaire du magnésium le 1^{er} jour ($p < 0,01$) et le 8^e jour ($p < 0,01$), ne dépassant pas les limites des valeurs considérées comme normales dans le laboratoire (6mg/kg/24h)

. Sur la citraturie :

Aucune variation significative de ce paramètre n'a pu être mise en évidence.

. Sur l'élimination urinaire du phosphore (Tableau VII bis)

Pas de modifications significatives de cette excrétion, le pourcentage de réabsorption tubulaire du phosphore n'étant pas statistiquement différent après 25-OH-D₃ ou vitamine D₃ par rapport au pourcentage

CITRATURIES (mg/24 heures)

n.s. = non significatif

(moyennes $\pm$ écart-type)

PERIODE TEMOIN	196,59 $\pm$ 92,77	(n.s.)
----------------	--------------------	--------

JOURS APRES 25-OH-D₃ :

1°	173,11 $\pm$ 92,77	(n.s.)
----	--------------------	--------

3°	215,42 $\pm$ 90,77	(n.s.)
----	--------------------	--------

8°	198,63 $\pm$ 93,63	(n.s.)
----	--------------------	--------

Résultats des dosages de citrates urinaires pour les enfants ayant reçu du 25-OH-D₃ alcoolique (série A).

MAGNESIURIES (μ M/24 heures)

Résultats des magnésiuries chez les mêmes enfants :

PERIODE TEMOIN :	1,970 $\pm$ 770
------------------	-----------------

JOURS APRES 25-OH-D₃ :

1°	2,240 $\pm$ 680	(p < 0,01)
----	-----------------	------------

3°	2,430 $\pm$ 600	(n.s.)
----	-----------------	--------

8°	2,290 $\pm$ 840	(p < 0,01)
----	-----------------	------------

TABLEAU VII

ETUDE DU TAUX DE REABSORPTION TUBULAIRE DU PHOSPHORE

(moyenne et écart-type)

SERIE	PERIODE TEMOIN	1 jour après	3 jours...	8 jours...
A	84,3±5,21	87,4±1,14 (n.s.)	86,8±4,09 (n.s.)	80±9,85 (n.s.)
B	84,86±4,2	82,29±3,15 (n.s.)	82,71±1,70 (n.s.)	84,29±3,64 (n.s.)
C	89,95±1,98	87,67±2,88 (p<0,01)	91,0±3,58 (n.s.)	88,8±1,1 (n.s.)

TABLEAU VII bis

Le T.R.P. est calculé d'après la formule :

$$\text{T.R.P.} = 100 \left[1 - \frac{P_u \text{ } Cr_s}{P_s \text{ } Cr_u} \right]$$

- P_s : Phosphate sanguin
- P_u : Phosphate urinaire
- Cr_s : Créatinine sanguine
- Cr_u : Créatinine urinaire

observé en période témoin. L'étude des courbes individuelles ne montre pas non plus de fluctuation extraphysiologique du rapport phosphore sur créatinine urinaire.

On peut donc retirer de cette étude :

- l'activité du 25-OH-D₃ chez l'enfant normal.
- Une augmentation significative transitoire de la calcémie plus nette après ingestion de 25-OH-D₃ qu'après ingestion d'une dose "équivalente" de vitamine D₃.
- Une élévation de la calciurie, ne dépassant pas la limite supérieure de la normale, plus nette le 1er jour et surtout plus prolongée avec le 25-OH-D₃ qu'avec la vitamine D₃; l'efficacité du 25-OH-D₃ augmentant s'il est ingéré en solution alcoolique.
- L'élévation significative de la magnésiurie observée le 1er et 8^e jour après ingestion de 25-OH-D₃ n'a pas été comparée à l'action de la vitamine D₃ sur cette même excrétion.

La compréhension de ces constatations n'est encore que partielle et serait probablement facilitée par l'étude simultanée d'autres paramètres tels que la mesure des hormones parathyroïdiennes circulantes, l'étude de l'absorption intestinale et l'appréciation des phénomènes d'échanges électrolytiques entre le tissu osseux et le liquide extracellulaire.

EFFETS DU 25-OH-D₃ SUR LE RACHITISME CARENTIEL

Chez ces enfants, dont aucun ne semble avoir été l'objet d'une vitaminothérapie D, ont été étudiés les effets d'une dose unique (0,266 mg) de 25-OH-D₃ en solution huileuse et l'efficacité thérapeutique d'une dose totale de 2,6 mg (soit 2840 u.i./jour pendant 2 mois environ) de ce même produit.

1° EFFET D'UNE DOSE UNIQUE :

Protocole identique à celui utilisé pour les enfants normaux. Les épreuves n'ayant pas été effectuées en même temps chez ces 4 enfants, on ne peut incriminer l'influence d'un facteur extérieur commun dans les cas de modification significative d'un paramètre.

Les résultats obtenus ont été rassemblés en un tableau (VIII). Sur celui-ci on remarque l'absence de modification significative de la magnésémie, la magnésiurie, la diurèse et de l'activité des phosphatases alcalines sériques. Il n'y a pas d'augmentation significative de la calcémie si l'on considère le groupe entier des enfants. Mais cette méthode statistique est insuffisante dans ce cas puisque les calcémies des périodes témoins varient de 78 à 91 mg/l et que celles-ci vont évoluer en fonction de leur état basal ; l'étude des courbes individuelles montre en effet une augmentation de ce paramètre dans tous les cas, et d'autant plus nette et prolongée que l'enfant avait une concentration plasmatique basse en calcium avant l'épreuve (figure 2A).

Par contre l'ingestion de 25-OH-D₃ a un effet (figure 2B) immédiat et prolongé sur la phosphorémie ; l'augmentation de celle-ci, déjà significative, par rapport à son niveau de base en période témoin, le 3^o jour ($p < 0,01$), est encore plus nette le 8^o jour ($p < 0,001$) après administration de 16.000 u.i. de 25-OH-D₃ avec parallèlement une augmentation de la réabsorption tubulaire du phosphore ($p < 0,01$) le 8^o jour.

On note également une élévation de la citratémie au 3^o jour ($p < 0,05$) non retrouvée le 8^o jour, sans modification particulière de l'excrétion urinaire des citrates.

EPREUVE COURTE AU 25-OH-D₃ (Moyennes et écarts-types)

- RACHITISMES CARENTIELS -

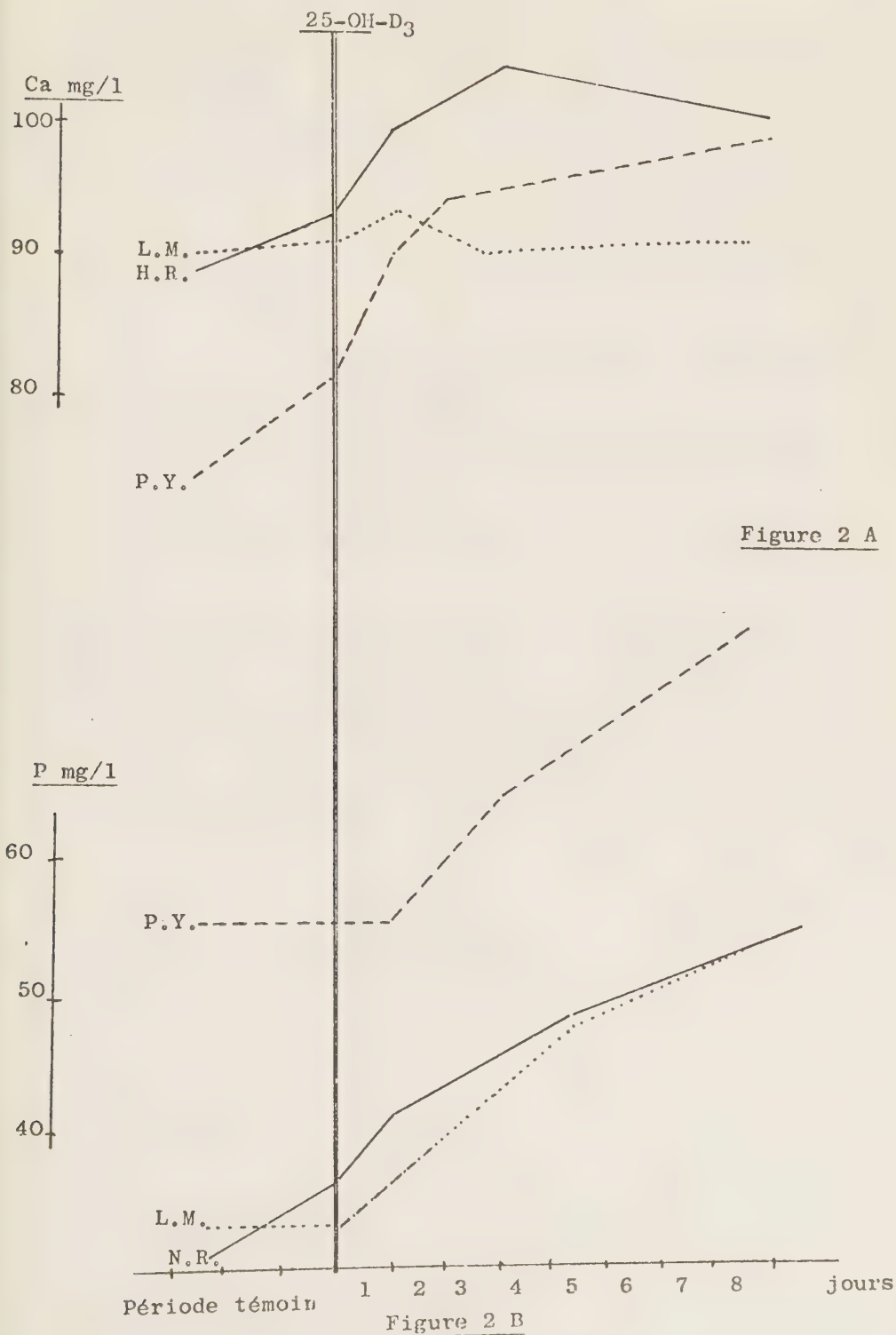
25 - OH - D₃

	PERIODE TEMOIN	1 j après	2 j...	3 j...	4 j...	5 j...	6 j...	7 j...	8 j...
CALCEMIE (mg/l)	86,33±6,8	93,67±4,04 (n.s.)		95,67±6,66 (n.s.)					96±4,36 (n.s.)
PHOSPHOREMIE (mg/l)	40,67±11,69	43,66±10,02 (n.s.)		51±11,27 (p < 0,01)					60±12,1 (p < 0,001)
PHOSPHATASES ALCALINES (u. Bod.)	29,58±4,15	29,23±1,08 (n.s.)		28,33±1,1 (n.s.)					
DIURESE (ml/24 h)	287,5±99,1	230±113 (n.s.)	240±75 (n.s.)	213,3±68,1 (n.s.)	265±149 (n.s.)	330±226 (n.s.)	330±183 (n.s.)	243,3±84,3 (n.s.)	410±42,5 (n.s.)
CALCIURIE (mg/24 h)	7,42±5,16	9 (n.s.)	8,33±1,25 (n.s.)	7,66±3,51 (n.s.)	5 (n.s.)	3 (n.s.)	8 (n.s.)	7,66±5,5 (n.s.)	10,33±9,07 (n.s.)
T.R.P. (%)	80,17±4,49	82,33±7,02 (n.s.)		82,67±1,53 (n.s.)					86,67±3,8 (p < 0,01)
MAGNESEMIE (mM/l)	0,81±0,1	0,93±0,12 (n.s.)		0,94±0,06 (n.s.)					0,88±0,11 (n.s.)
MAGNESIURIE (mM/24 h)	0,99±0,04	1,17±0,63 (n.s.)		1,07±0,87 (n.s.)					
CITRATEMIE (mg/l)	28,19±9,96	30,72±12,48 (n.s.)		35,3±7 (p < 0,05)					32,17±5,6 (n.s.)

T.R.P. = Taux de réabsorption tubulaire du phosphore. (n.s. : non significatif)

TABLEAU VIII

EFFETS DU 25-OH-D₃ SUR LA PHOSPHOREMIE ET LA CALCÉMIE DANS 3 CAS DE RACHITISME CARENTIEL



Pour la calciurie, qu'elle soit exprimée en mg/24 heures, mg/kg/24 h ou en rapport calcium/créatinine, l'étude globale et quotidienne ne met pas en évidence de fluctuation significative ; cependant l'étude individuelle sur 8 jours révèle une augmentation ($p = 0,02$) persistante de la calciurie la plus basse en période témoin et une diminution ($p < 0,01$) également persistante de la calciurie au départ la plus élevée. (Figure 2C).

Aucune explication satisfaisante n'a pu être trouvée à ces variations individuelles.

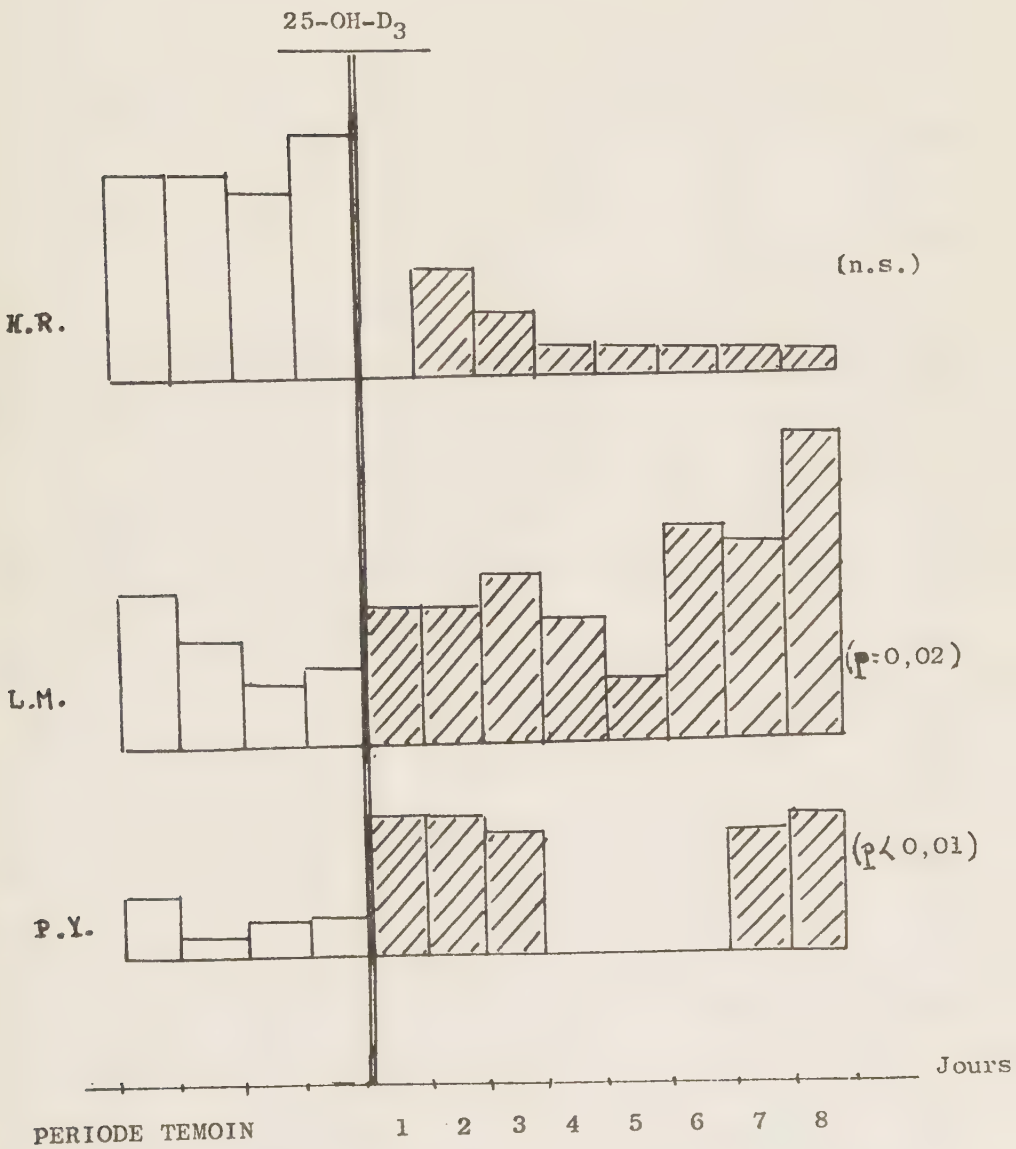
2° EFFICACITE THERAPEUTIQUE (figures 3 et 4)

On retrouve la même rapidité d'action sur la calcémie, la phosphorémie, l'activité des phosphatases alcalines sériques avec une dose quotidienne de 2.840 u.i.

Cette efficacité persiste identique pendant toute la durée du traitement (dose totale 2,6 mg) sans s'accompagner d'une élévation de la calciurie.

De plus, l'évolution après arrêt du traitement est remarquable : (tableau IX) chez deux enfants on assiste à une guérison de lésions rachitiques radiologiques graves et une absence de rechute 5 à 8 mois après arrêt du 25-OH-D₃. Chez les deux autres, la guérison se maintient 3 à 6 mois, sans aucun traitement, la récurrence radiologique et la chute de la phosphorémie alors observées, ont rapidement disparu lors de la reprise du traitement vitaminique à une dose minime (400 u.i./jour), et actuellement, après 4 mois de traitement continu, aucune récurrence n'a pu être décelée malgré un aussi faible apport en 25-OH-D₃.

EFFETS DU 25-OH-D₃ SUR L'EXCRETION URINAIRE DU CALCIUM
DANS 3 CAS DE RACHITISME CARENTIEL



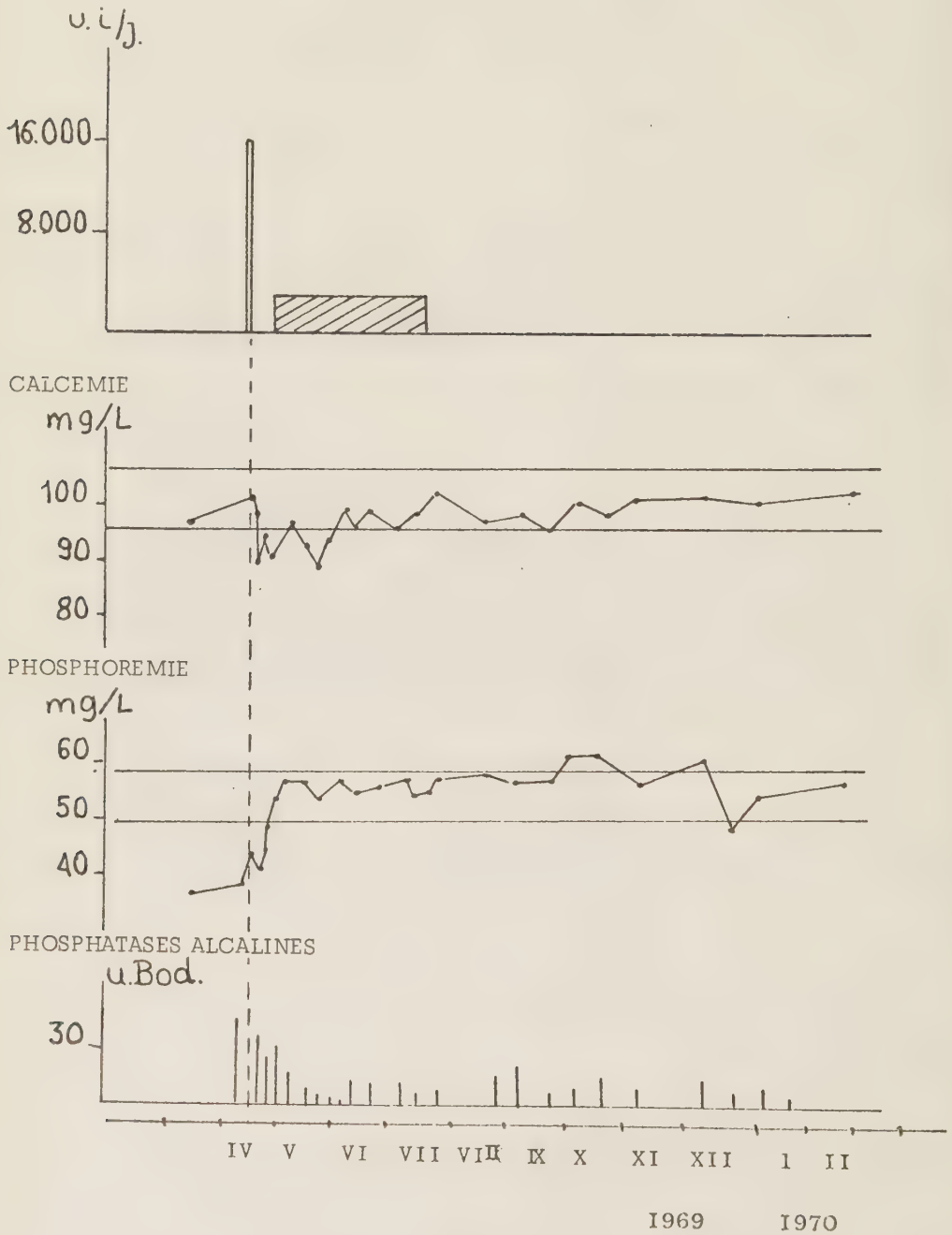
n.s. : non significatif

(Figure 2C)

L.M. ♀ 24.2.66

25-OH-D₃

"Rachitisme carentiel"



- Figure 3 -

25-OH-D₃

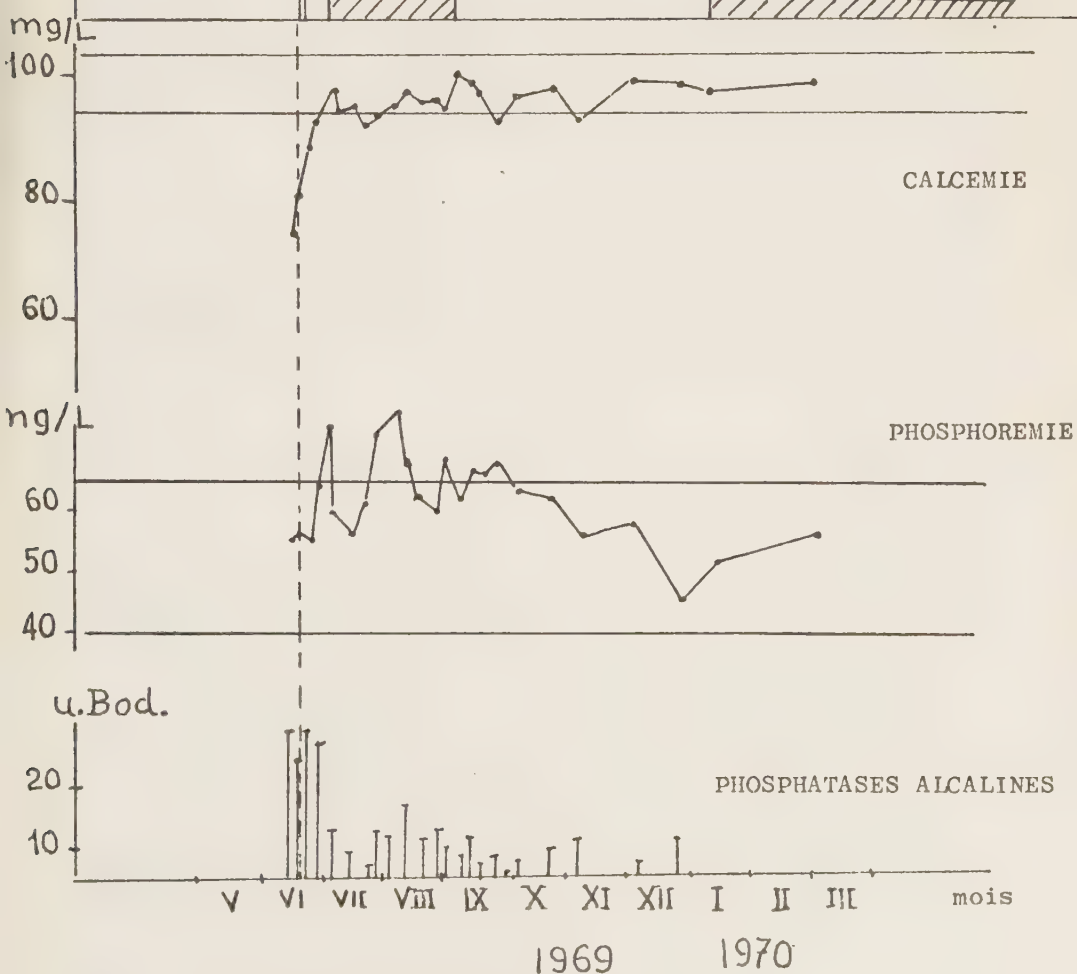
39

u.i./j.

P.Y. ♂ 11.04-68

"Rachitisme carentiel"

- Figure 4 -



EVOLUTION APRES 2,6 mg de 25-OH-D₃ - RACHITISMES CARENTIELS -

ENFANTS	Rechute éventuelle	Traitement arrêté depuis:	Reprise du traitement	Résultats	Evolution radiologique
L. M. . .	—	8 mois	—	—	Lésions rachitiques en voie de guérison 7 mois après arrêt du traitement.
H. R. . .	—	5 mois 1/2	—	—	Guérison sur radiographies faites 5 mois après arrêt du traitement.
P. Y. . .	Rechute biologique (Phosphorémie chute de 66 à 45 mg/l mais sans sortir des limites physiologiques)	3 mois 1/2	400 u.i./j 25-OH-D ₃ Traitement continu depuis 4 mois	- Reprise rapide des signes de guérison - Pas de nouvelle chute	Guérison
T. R.	Rechute radiologique et biologique (Phosphorémie chute de 51 à 29 mg/l)	5 mois 1/2	400 u.i./j 25-OH-D ₃ Traitement continu depuis 3 mois 1/2	- Reprise rapide des signes de guérison - Pas de nouvelle chute	en voie de guérison

TABLEAU IX

EFFETS DU 25-OH-D₃ DANS LES CAS DE RACHITISME VITAMINO-RESISTANT PSEUDO-CARENTIEL HYPOCALCEMIQUE

Sur ces 4 enfants, deux recevaient avec succès une vitamino-thérapie D (20.000 à 100.000 u.i./j), mais l'arrêt du traitement en vue de l'épreuve au 25-OH-D₃ a été immédiatement suivi d'une détérioration de l'état général et des signes biologiques. Les deux autres recevaient depuis 3 à 11 mois, 3.700 et 7.500 u.i./j de vitamine D₃ ainsi qu'une supplémentation calcique per os et par intervalles un apport intraveineux de calcium ; ce traitement restant sans effet.

Ceci explique la difficulté à conduire une étude statistique après ingestion d'une dose unique de 25-OH-D₃ (0,266 mg, soit 16.000 u.i.).

Cependant, dans aucun des 3 cas qui ont pu être étudiés, les variations des paramètres biologiques n'ont pu être considérées comme significatives (Tableaux X et XI).

Résultats du traitement de longue durée :

- 1) 2 enfants ont reçu 0,133 mg/jour de 25-OH-D₃ pendant environ 2 mois.

Ce traitement a suffi à permettre une remontée de la calcémie, de la phosphorémie et une baisse de l'activité des phosphatases alcalines plasmatiques jusqu'à une valeur physiologique.

Cependant ces résultats n'ont été obtenus qu'après un mois environ de traitement, de plus, une rechute ayant débuté dès l'arrêt du 25-OH-D₃, a nécessité dans les 2 cas une reprise de cette thérapeutique au bout de 2 et 5 mois (figure 5).

La dose utilisée, identique à la dose "d'épreuve longue" (0,133 mg/j), a permis une évolution favorable vers la guérison tant clinique que radiologique.

TABLEAU X

EFFETS D'UNE DOSE UNIQUE DE 25-OH-D₃
DANS 3 CAS DE RACHITISME "PSEUDO-CARENTIEL"

		PERIODE TEMOIN	1° jour	3° jour	8° jour
CALCEMIE (mg/l)	T.I.	83,5	83	83	83
	T.T.	65	65	65	75
	D.G.	84	89	84	84
PHOSPHOREMIE (mg/l)	T.I.	35,5	36	34	33
	T.T.	26	27	36	33
	D.G.	51	55	56	58
PHOSPHATASES ALCAINES (u. Bod.)	T.I.	29	27,7	20,7	23,7
	T.T.	14,5	-	15,9	19,5
	D.G.	15,3	20,1	17,2	21,5
CITRATÉMIE (mg/l)	T.I.	18,8	18,8	16,8	17,3
	T.T.	17,1	18,9	16,8	19,5
	D.G.	21	22	22	20

EFFETS D'UNE DOSE UNIQUE DE 25-OH-D₃ DANS 3 CAS DE RACHITISME PSEUDO-CARENTIEL HYPOCALCEMIQUE
(n.s. = non significatif) (suite)

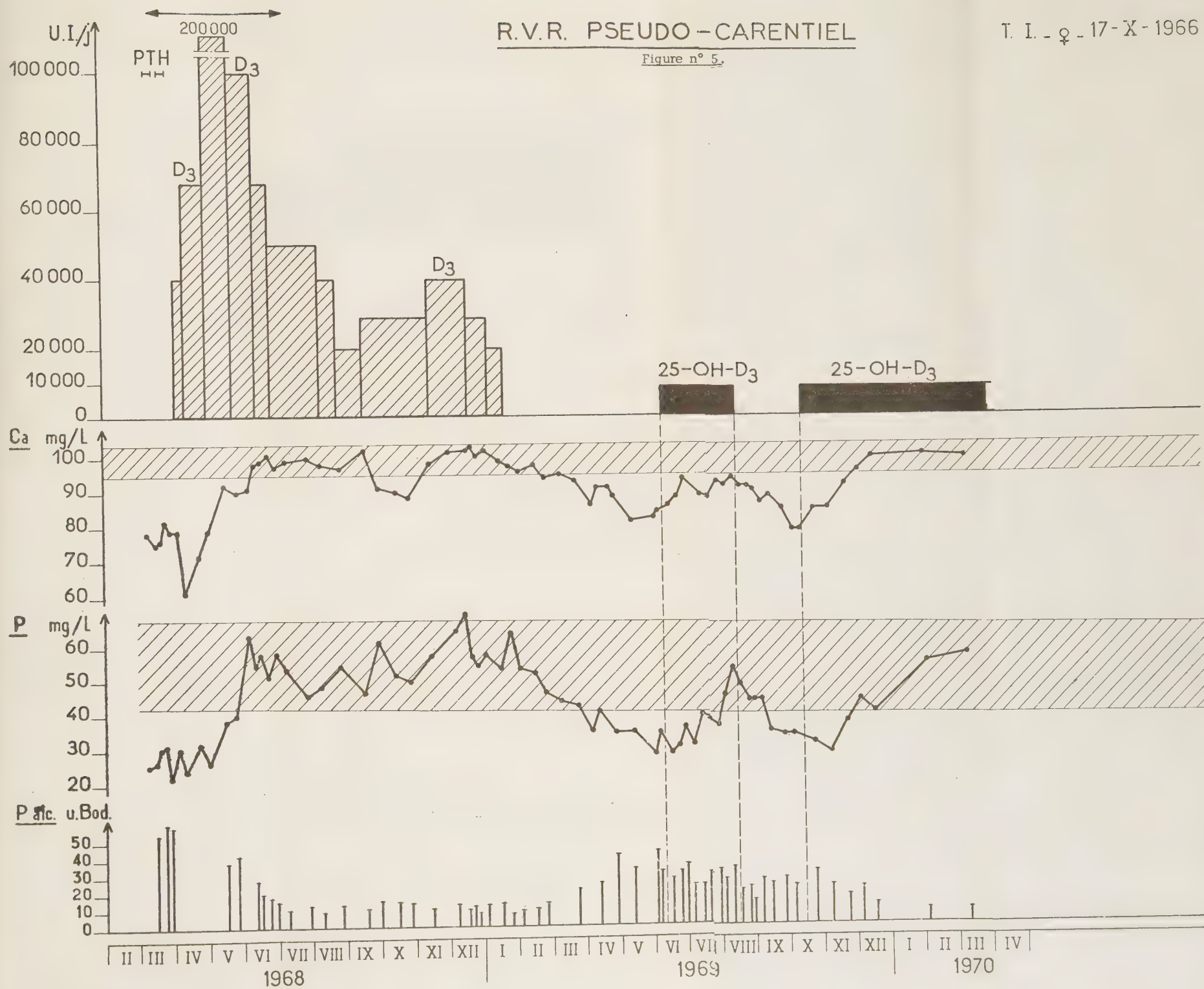
	Test de Wilcoxon	CAS	PERIODE TEMPOIN	1° j	2° j	3° j	4° j	5° j	6° j	7° j	8° j
DIURESE (ml/24 h)	n.s.	T.I.	530	270	-	510	-	-	-	270	330
	n.s.	T.T.	480	470	510	380	440	620	520	540	-
	n.s.	D.G.	510	530	380	700	720	590	435	490	550
CALCIURIE (mg/24 h)	n.s.	T.I.	11	24	-	8	-	-	-	6	11
	n.s.	T.T.	2	3	2	2	1	4	1	2	-
	n.s.	D.G.	15	17	14	13	13	11	13	13	14
RAPPORT PHOSPHORE SUR CREATININE URINAIRES	n.s.	T.I.	1,74	1,73	-	1,76	-	-	-	1,58	1,35
	n.s.	T.T.	2,72	2,72	2,60	2,79	2,75	2,82	2,64	2,25	-
	n.s.	D.G.	1,34	0,9	1,12	1,07	0,8	1,41	1,13	1,47	1,23

TABLEAU XI

R.V.R. PSEUDO-CARENTIEL

T. I. - ♀ - 17-X-1966

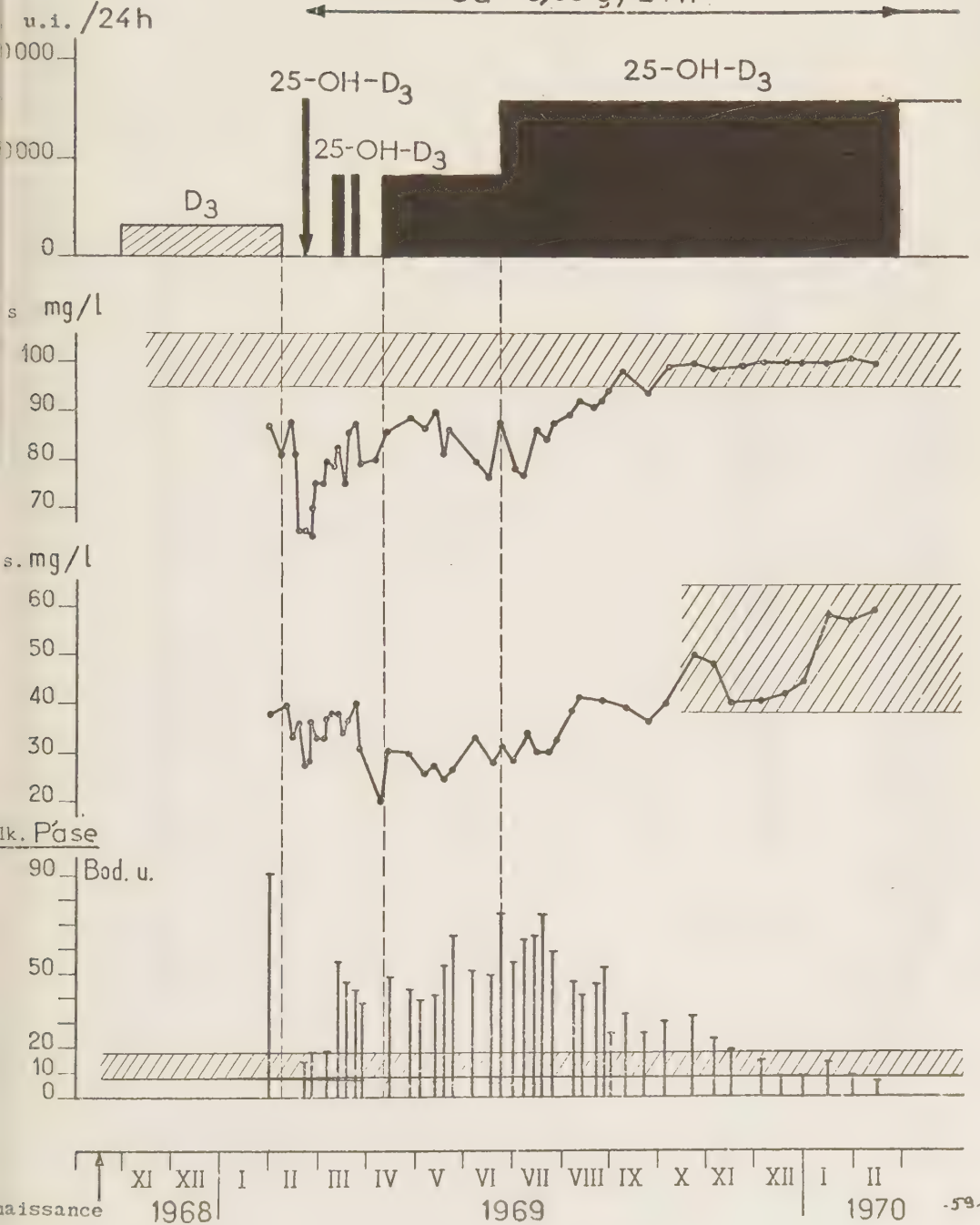
Figure n° 5.



14-10-1968

RACHITISME "PSEUDO-CARENTIEL"

Ca 0,50 g/24 h



- 2) Pour les 2 autres enfants (figures 6 et 7), cette dose a dû être augmentée à 16.000 et 24.000 u.i./j pour obtenir une normalisation des concentrations plasmatiques en calcium, phosphore et l'activité des phosphatases alcalines sériques.

Cette thérapeutique ayant également permis une guérison clinique et radiologique des atteintes rachitiques, à condition de donner de façon continue 16.000 u.i./j de 25-OH-D₃ (aucun signe de surdosage n'est apparu 6 et 7 mois après le début du 25-OH-D₃).

Il est de plus à remarquer que l'efficacité de ce produit est d'autant plus nette que l'âge des enfants est grand. (figure 8) et plus précisément d'autant plus que les altérations radiologiques sont moins intenses.

Comparativement à l'amélioration immédiate, nette et prolongée des signes cliniques, biologiques et radiologiques obtenue dans les cas de rachitisme hypocalcémique carenciel, cette amélioration est ici plus lente à survenir, nécessite des doses plus importantes de 25-OH-D₃ et ne persiste pas après l'arrêt du traitement.

Cependant, l'activité biologique du 25-OH-D₃ est encore 6 à 8 fois plus importante que celle de la vitamine D₃ dans ce type de rachitisme.

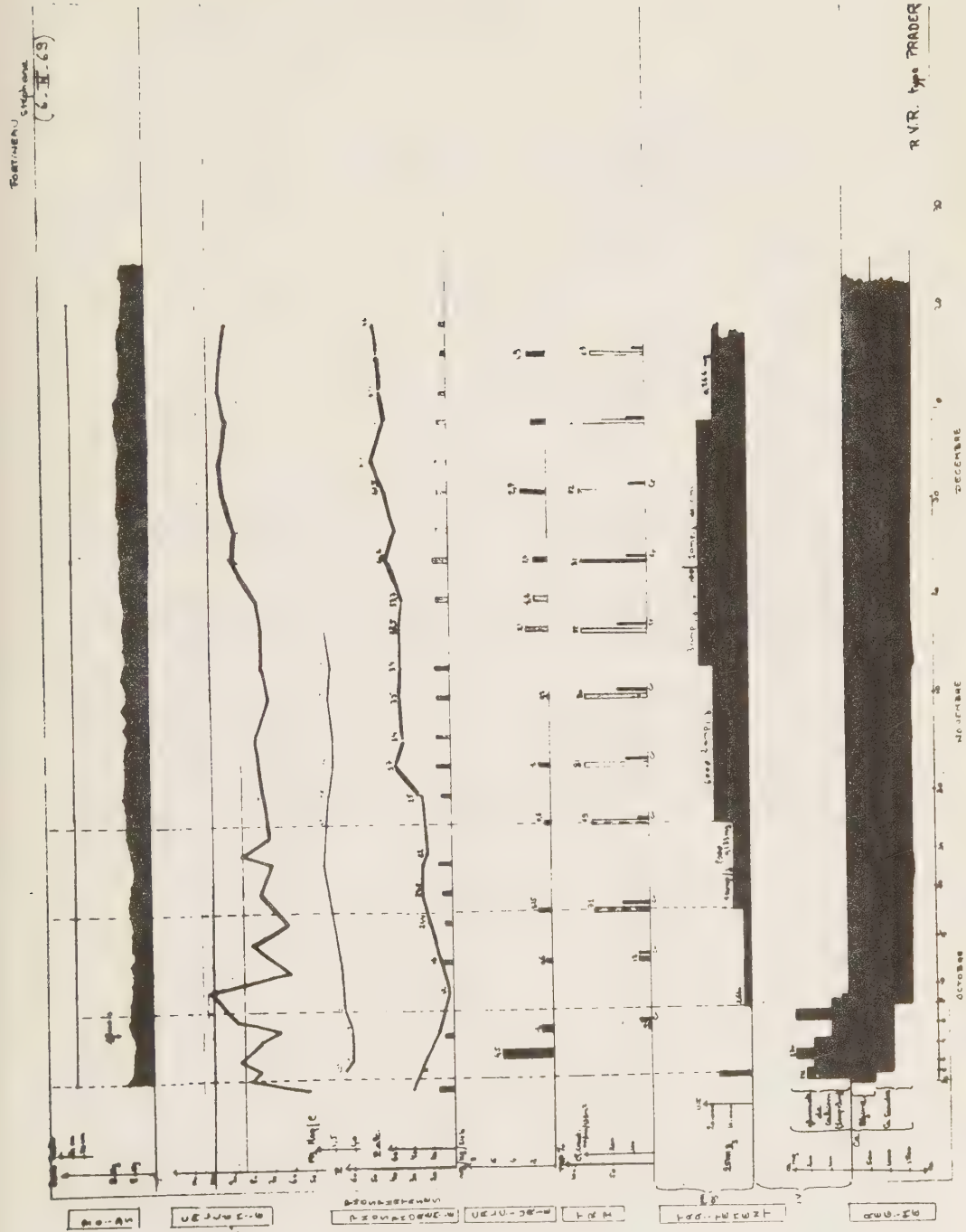


Figure n° 7

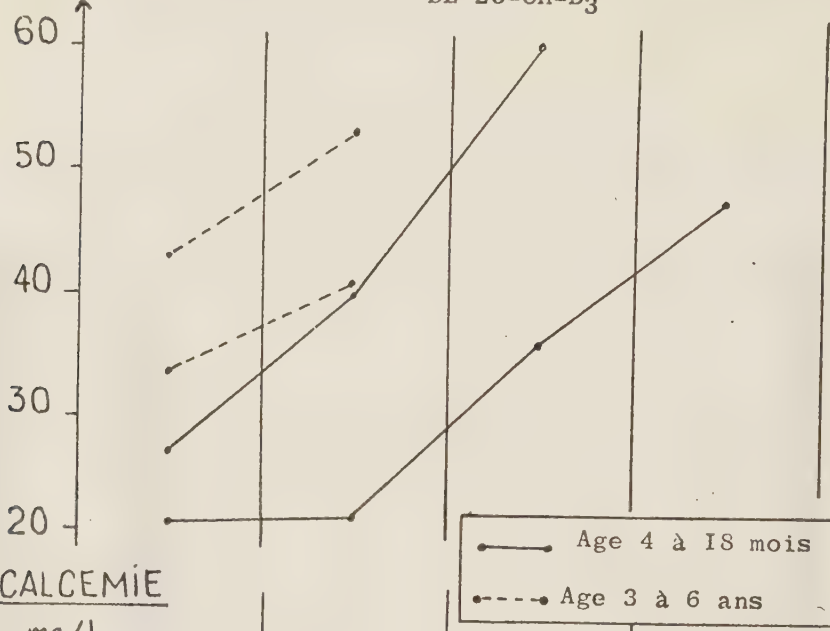
R.V.R. type. TRADE

PHOSPHOREMIE

RACHITISME PSEUDOCARENTIEL

EFFET BIOLOGIQUE DE DOSES CROISSANTES
DE 25-OH-D₃

mg/L

CALCEMIE

mg/L

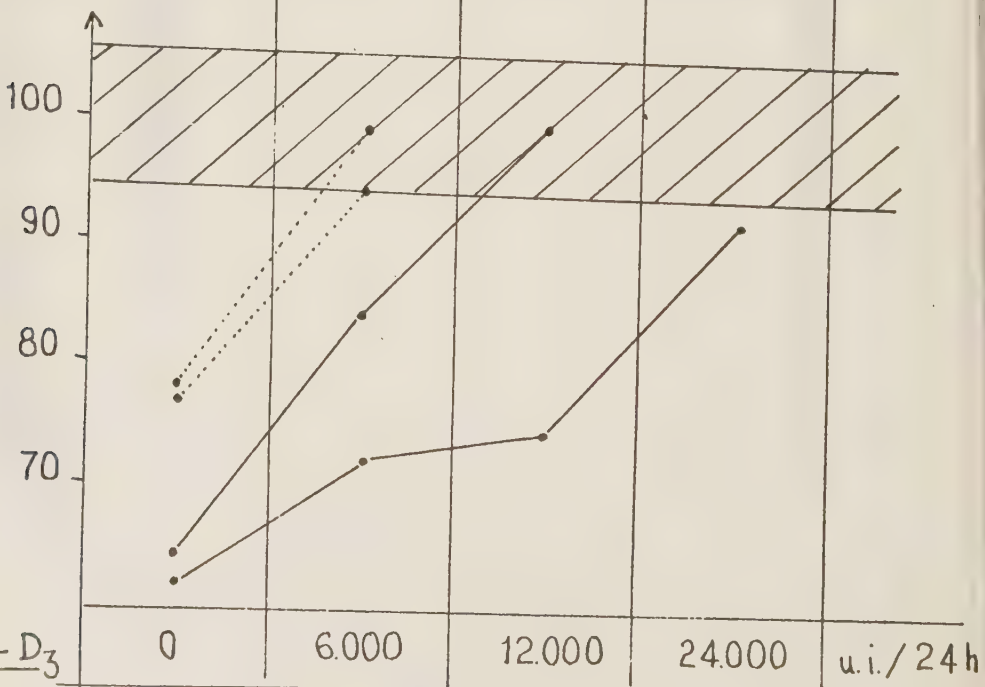


Figure n° 8

EFFETS DU 25-OH-D₃ DANS 11 CAS DE RACHITISME VITAMINO-RESISTANT (R.V.R.) HYPOPHOSPHATEMIQUE

3 sortes d'épreuves ont été mises en oeuvre pour la plupart de ces enfants.

1° Epreuve courte (figure 9)

La vitaminothérapie D (de 0,5 à 2 mg/j) ayant été arrêtée 8 à 40 jours avant épreuve.

Le protocole est identique à celui utilisé pour les enfants normaux : 2 enfants ont reçu 0,266 mg de 25-OH-D₃ en solution huileuse, les 9 autres ont reçu la même dose de 25-OH-D₃ en solution alcoolique.

On n'observe aucune modification de la concentration sanguine en calcium, phosphore, magnésium, acide citrique, de l'activité des phosphatases alcalines plasmatiques, ni de la clearance de la créatinine endogène (tableau XII). Il n'y a pas non plus de variation significative de la magnésiurie, de la citraturie, ni de l'excrétion urinaire du phosphore.

Par contre, on note une augmentation significative de la diurèse ($p < 0,05$) le 3^e jour et de la calciurie en mg/kg/24 h ($p < 0,05$) le 7^e jour après ingestion de 25-OH-D₃ (tableau XIII).

Cependant l'étude des courbes individuelles, par exemple pour l'évolution du rapport calcium sur créatinine urinaires (tableau XIV), montre qu'en fait, l'influence du 25-OH-D₃ est très variable d'un enfant à l'autre : provoquant une élévation significative de l'excrétion urinaire du calcium pendant les 8 jours d'étude chez 2 enfants et ne modifiant pas ce paramètre chez les autres, qu'elle que soit la durée d'étude considérée après ingestion de 25-OH-D₃. Il en est de même pour la diurèse, cette augmentation significative intéressant d'ailleurs des enfants différents selon le paramètre envisagé.

Il est à remarquer toutefois qu'aucune différence de comportement n'a pu être décelée entre les enfants ayant reçu du 25-OH-D₃

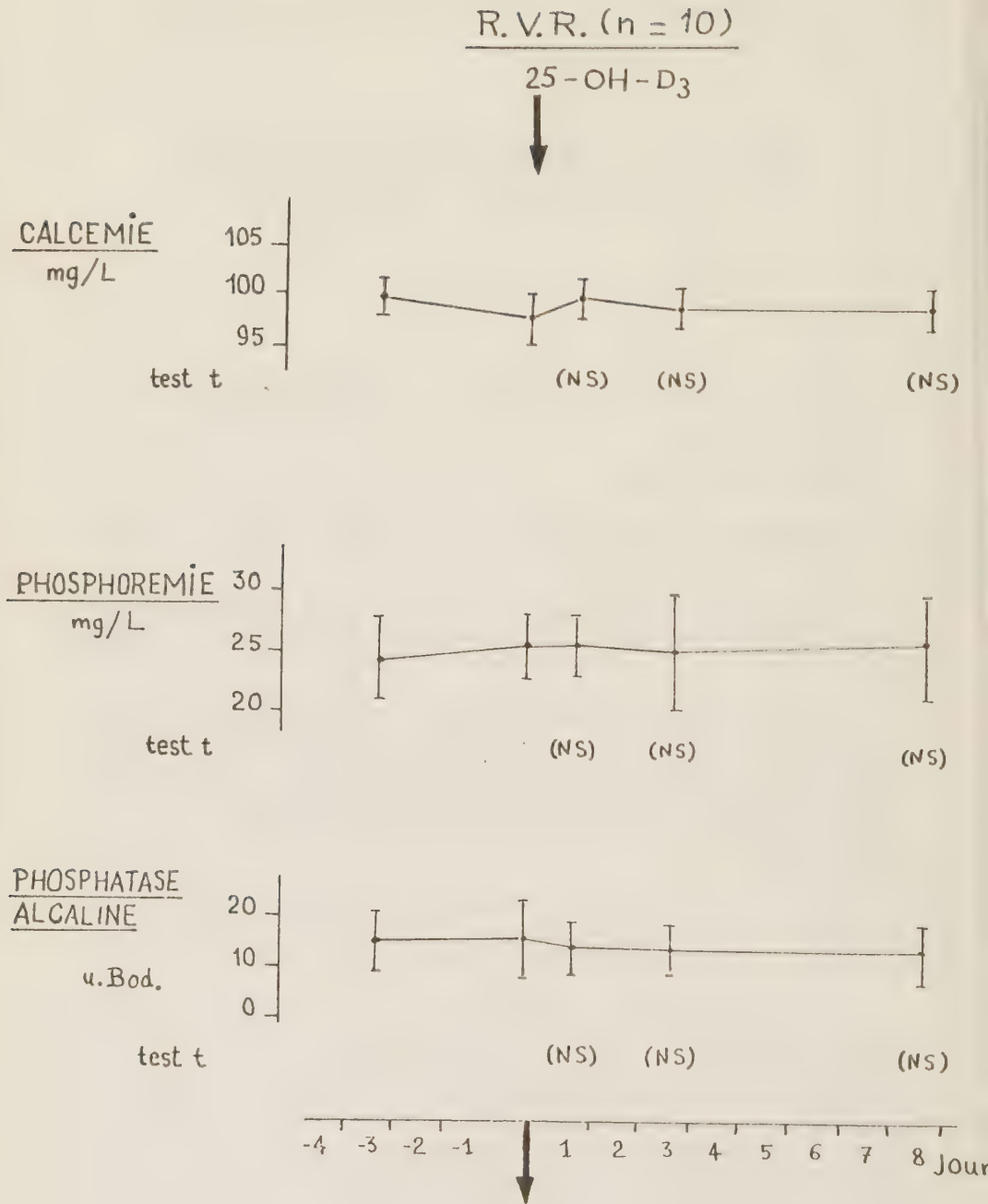


Figure n° 9.

EFFETS D'UNE DOSE UNIQUE DE 25-OH-D₃
DANS 11 CAS DE R.V.R. TYPE I

(moyennes et écarts-types)

	PERIODE TEMOIN	1° jour	3° jour	8° jour
CALCEMIE (mg/l)	98,6±2,41	99,5±2,07 (n.s.)	98,7±1,83 (n.s.)	98,4±2,07 (n.s.)
PHOSPHOREMIE (mg/l)	24,3±3,4	25,3±2,5 (n.s.)	25,1±4,82 (n.s.)	25,5±4,25 (n.s.)
PHOSPHATASES ALCALINES (u. Bod.)	15,45±6,79	14,23±5 (n.s.)	14,01±4,47 (n.s.)	14,34±6,09 (n.s.)
CITRATEMIE (mg/l)	25,4±3,69	24,12±2,97 (n.s.)	25,1±2,69 (n.s.)	26,9±5,62 (n.s.)
MAGNESEMIE (mM/l)	0,88±0,06	0,87±0,06 (n.s.)	0,88±0,05 (n.s.)	0,86±0,07 (n.s.)
CLEARANCE DE LA CREATININE (ml/mn/1,73 m ²)	104±24,27	101,2±19,1 (n.s.)	100,4±33,2 (n.s.)	109±25 (n.s.)
MAGNESIURIE (mM/24 h)	2,99±0,96	2,7±1,06 (n.s.)	3,03±1,01 (n.s.)	2,79±1,12 (n.s.)

TABEAU XII

EFFETS D'UNE DOSE UNIQUE DE 25-OH-D₃ SUR 3 PARAMETRES URINAIRES
DANS 11 CAS DE RACHITISME VITAMINO-RESISTANT TYPE I (suite)

n. s. = non significatif $p > 0,05$

(moyennes et écarts-types)

	PERIODE TEMOIN	1° j après	2° j	3° j	4° j	5° j	6° j	7° j	8° j
DIURESE (ml/24 h)	779±204	769±273 (n.s.)	843±292 (n.s.)	942±202 (n.s.)	917±432 (n.s.)	857±215 (n.s.)	765±182 (n.s.)	782±177 (n.s.)	764±306 (n.s.)
CALCIURIE (mg/kg/24h)	2,12±0,9	2,43±1,11 (n.s.)	2,3±1,04 (n.s.)	2,33±1,2 (n.s.)	2,12±0,93 (n.s.)	2,26±1,01 (n.s.)	2,4±1,02 (n.s.)	2,54±0,99 (n.s.)	2,21±1,18 (n.s.)
RAPPORT PHOSPHORE/ CREATININE	0,97±0,27	1,02±0,25 (n.s.)	1,05±0,2 (n.s.)	1,08±0,33 (n.s.)	1,06±0,26 (n.s.)	0,99±0,29 (n.s.)	0,93±0,27 (n.s.)	0,95±0,28 (n.s.)	0,93±0,4 (n.s.)

TABEAU XIII :

RAPPORTS CA/CREATININE URINAIRES AVANT ET APRES UNE DOSE UNIQUE DE 25-OH-D₃ DANS 10 CAS DE R.V.R. TYPE I.
(Les 2 derniers enfants ont reçu le 25-OH-D₃ en solution huileuse)

	-4	-3	-2	-1 j	1 j	2	3	4	5	6	7	8	Test de Wilcoxon
A.M.	0,076	0,08	0,086	0,079	0,082	0,107	0,105	0,083	0,081	0,078	0,097	0,093	n.s.
D.L.	0,06	0,06	0,064	0,064	0,107	0,075	0,078	0,084	0,069	0,085	0,092	0,096	p<0,01
D.M.	0,062	0,048	0,063	0,061	0,096	0,087	0,078	0,070	0,064	0,035	0,079	0,035	n.s.
G.M.	0,155	0,123	0,145	0,143	0,142	0,163	0,154	0,15	0,151	0,144	0,145	0,193	n.s.
B.C.	0,077	0,095	0,083	0,084	0,091	0,086	0,078	0,106	0,088	0,110	0,102	0,09	n.s.
M.F.	0,121	0,117	0,137	0,121	0,185	0,131	0,143	0,092	0,146	0,153	0,155	0,125	n.s.
L.M.	0,224	0,18	0,211	0,174	0,285	0,230	0,210	0,190	0,200	0,250	0,240	0,320	n.s.
R.D.	0,077	0,091	0,101	0,112	0,111	0,132	0,116	0,120	0,106	0,123	0,115	0,109	p<0,05
R.C.	0,190	0,140	0,140	0,190	0,150	0,240	0,230	0,180	0,200	0,280	0,210	0,160	n.s.
H.C.	0,160	0,180	0,220	0,210	0,180	0,200	0,220	0,230	0,210	0,190	0,180	0,170	n.s.

n.s. = non significatif.

TABLEAU XIV

sous forme huileuse et ceux l'ayant reçu en solution alcoolique, ni entre les enfants atteints de rachitisme hypophosphatémique de type I et ceux atteints de rachitisme vitamino-carentiel à début tardif.

2° Epreuve longue : 2.640 u.i./jour jusqu'à atteindre la dose totale de 2,6 mg.

Epreuve pratiquée chez 11 enfants (Tableau XV). Le critère d'efficacité étant ici aussi la phosphorémie.

Il faut, pour interpréter les variations obtenues, tenir compte de l'allure de la courbe de phosphorémie avant arrêt de la vitamine D₃, de la dose active de celle-ci et de la durée d'arrêt de traitement.

L'étude des courbes individuelles montre dans 4 cas une absence totale d'action; une efficacité minime traduite seulement par un arrêt de la chute de la phosphorémie succédant la fin du traitement vitaminique D; dans 3 cas, une montée de la phosphorémie de 3 à 4 mg/l par rapport à son niveau moyen avant 25-OH-D₃, élévation survenant après 1 mois de traitement, mais transitoire malgré la poursuite de l'épreuve.

Après arrêt de l'épreuve, on observe la même diversité d'évolution, dans 1 cas l'élévation de la phosphorémie ne se produit qu'à ce moment, dans 2 autres cas, la phosphorémie se maintient identique, pendant 3 à 4 mois, à celles obtenues pendant l'épreuve. Dans les autres cas enfin, si la concentration plasmatique en phosphore s'était accrue au cours de l'épreuve, elle chute avant la fin ou dès l'arrêt du traitement.

Cependant, dans tous les cas, la courbe de phosphorémie présente un pic discret les 2° ou 3° premiers jours, suivi d'une chute au 8° jour et d'un second pic apparaissant tardivement du 40° au 50° jour d'épreuve. Phénomènes qui ne peuvent être attribués au prolongement de l'action vitaminique D antérieure ou à celle de l'ingestion de 16.000 u.i. de 25-OH-D₃ (pour l'épreuve courte), puisque la période, entre le début de l'épreuve longue et l'arrêt de la vitaminothérapie ou la date de l'épreuve courte, varie de 8 jours à 3 mois. Les enfants ayant été l'objet de cette épreuve à des dates différentes, une moins grande activité du produit ingéré ne peut pas non plus être incriminée.

3° Effet thérapeutique

a) Biologique :

L'épreuve longue (2.640 u.i./jour) n'ayant pas, dans l'ensemble, permis une remontée de la phosphorémie, la dose quotidienne de 25-OH-D₃ a été progressivement augmentée jusqu'à obtenir une phosphorémie atteignant un niveau considéré comme physiologique ou tout au moins 30 mg/l (Tableau XVI, figure 13).

EFFETS D'UNE DOSE DE 2,6 MG DE 25-OH-D₃ DANS 11 CAS DE RACHITISME VITAMINO-RESISTANT

CAS	AGE (ans)	Ps 15 jours avant 25-OH-D ₃	EFFICACITE DU 25-OH-D ₃ SUR LA PHOSPHOREMIE (Ps)	EVOLUTION APRES ARRET DU 25-OH-D ₃
M.F.	7	25 mg/l	maintien autour de 25 mg/l, même effet que 30.000 u.i./l Vit. D ₃	Ps inchangée
B.V.	9 6/12	31 mg/l	montée à 36 mg/l au 80° jour rechute à 30 mg/l 1 mois avant arrêt	Ps 25 mg/l 3 mois après
H.C.	11	26 mg/l	maintien de Ps autour de 25 mg/l	montée à 32 mg/l 8 jours après arrêt effet persistant plus de 4 mois
G.M.	12	34 mg/l	Nulle	Ps de 25 à 29 mg/l
L.M.	12	27 - 29 mg/l	Nulle	Ps inchangée
D.M.	12 6/12	25 à 31 mg/l	Nulle	Ps inchangée
S.C.	13 6/12	15 mg/l	élévation de Ps à 28 mg/l au bout de 40 j. de traitement	Rechute à 16 mg/l 15 jours avant la fin du traitement
D.L.	14	25 mg/l	après une chute à 19 mg/l au bout d'1 mois, Ps monte à 28 mg/l le 50° j.	Ps maintenue autour de 30 mg/l pendant 4 mois
B.C.	15	22 mg/l	Nulle	Ps inchangée
R.D.	16	15 mg/l	arrête la chute de Ps après arrêt de la vitamine D	Ps autour de 20 mg/l
L.J.	19	18 mg/l	arrête la chute de Ps secondaire à l'arrêt de la vitamine D	Chute à 19 mg/l dès l'arrêt du 25-OH-D ₃

Figure n° 10.

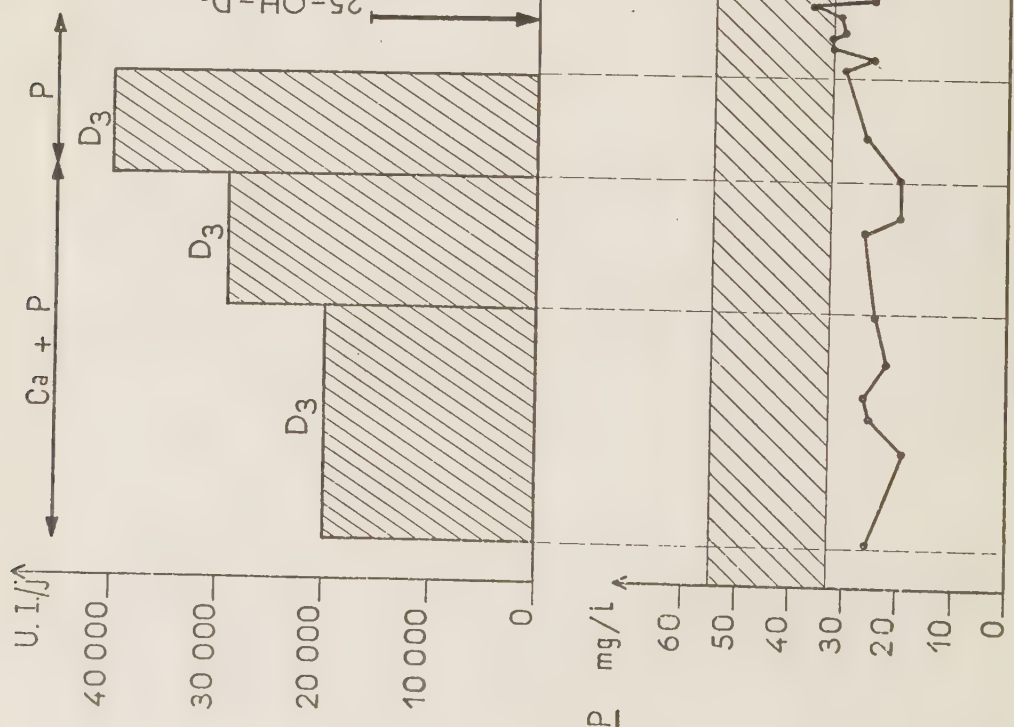
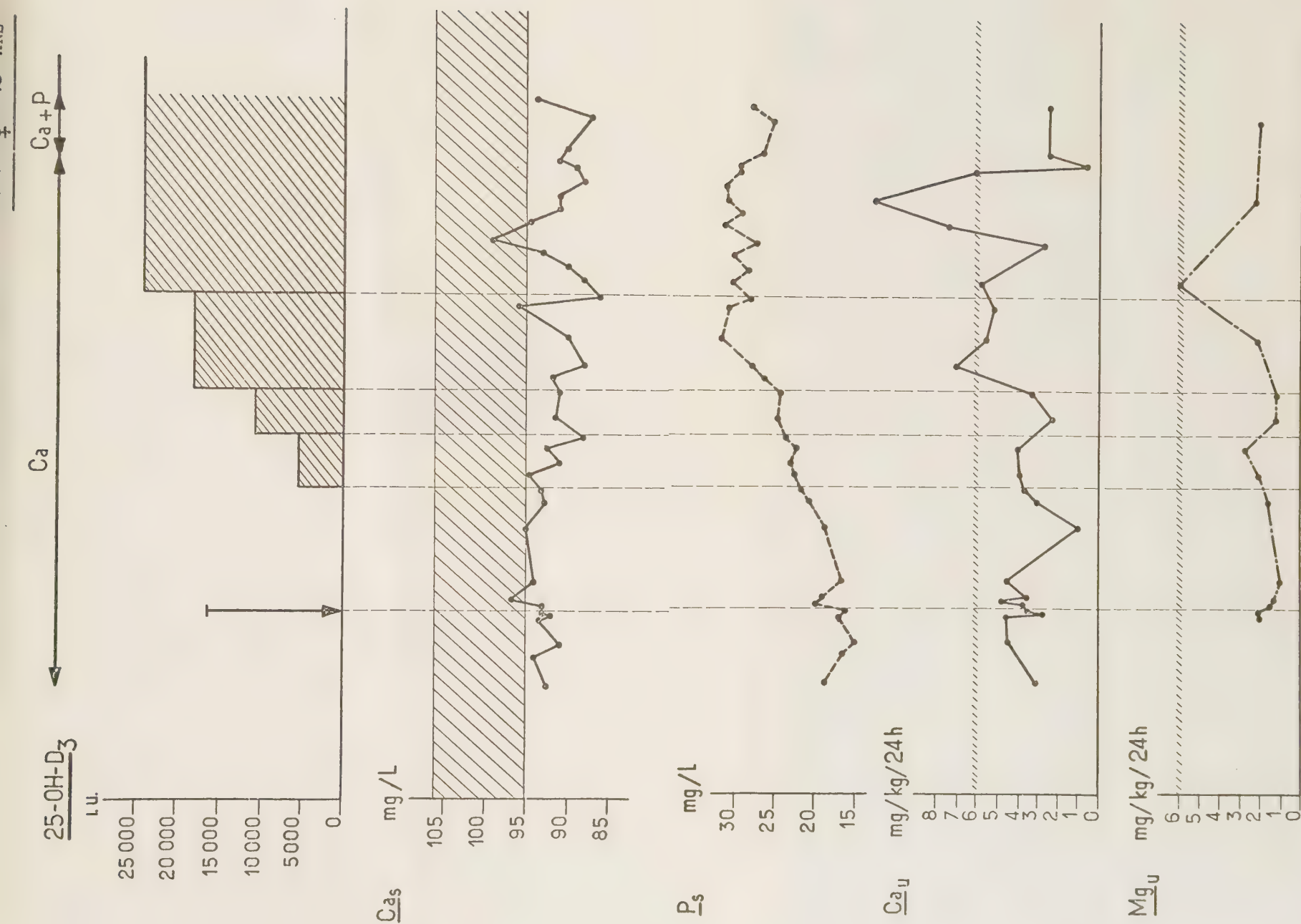


Figure n° 11.



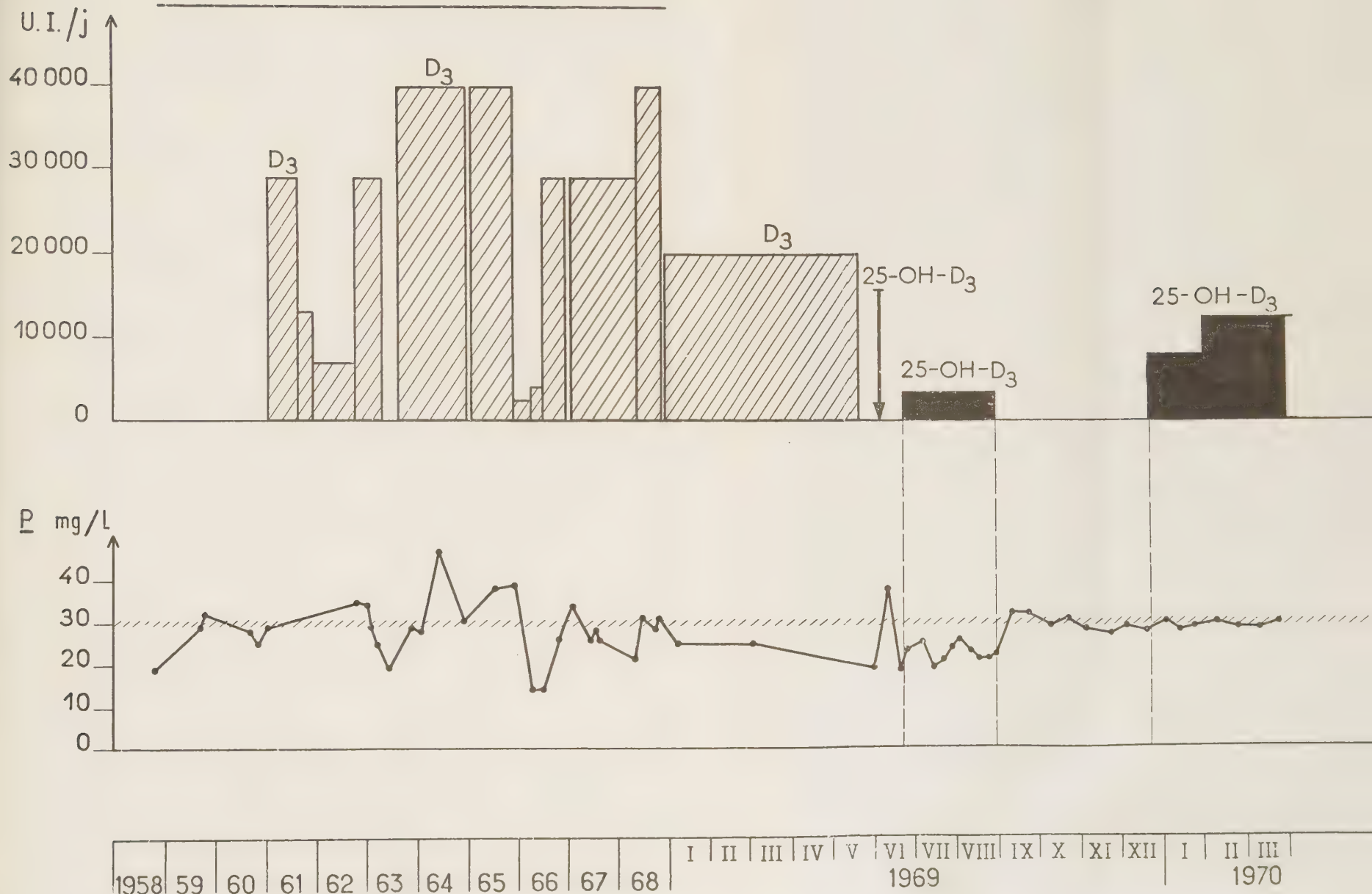
R. V. R. HYPOPHOSPHATÉMIQUE

Figure n° 12.

DOSE DE VITAMINE D SUFFISANT EN U.I./J. A AUGMENTER LA PHOSPHOREMIE JUSQU'A :		DOSE DE (25 OH D ₃) EN U.I./J. SUFFISANT A AUGMENTER LA PHOSPHOREMIE JUSQU'A :		CAS
30 mg/l	une valeur normale	30 mg/l	une valeur normale	
40.000	-	> 16.000	-	M.F.
40.000	-	6.000	6.000	B.V.
28.000	40.000	8.000	> 12.000	H.C.
40.000	Aucune	8.000	12.000	G.M.
20.000	Aucune	8.000	> 16.000	L.M.
30.000	Aucune	3.500	> 6.000	D.M.
Aucune	-	12.000	> 12.000	S.C.
40.000	Aucune	> 16.000	-	D.L.
Aucune Ps < 27 mg/l avec 8.000	-	> 16.000	-	B.C.
40.000	60.000	> 20.000	--	R.D.
40.000	40.000	6.000	8.000	L.J.

> = la dose la plus importante restée inactive.

TABLEAU XVI.

EFFETS DE DOSES CROISSANTES DE 25-OH-D₃ SUR LA PHOSPHOREMIE
DANS 11 CAS DE RACHITISME

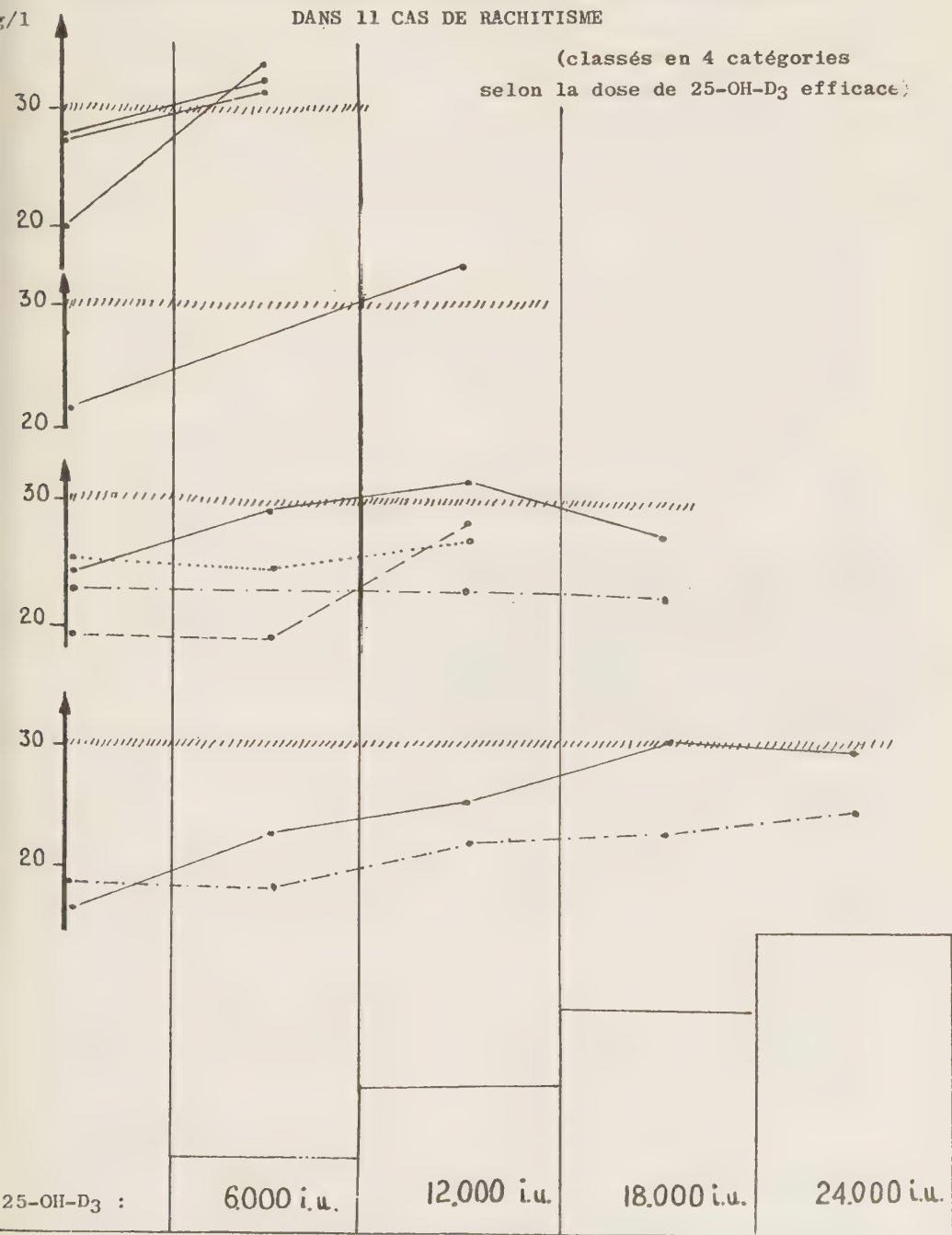


Figure n° 13.

Cette dose est de 6.000 à 24.000 u.i./jour, selon les enfants, ce qui, par rapport à la dose antérieure de vitamine D₃ ayant eu le même effet, permet de dire qu'en cas de rachitisme vitamino-résistant hypophosphatémique, le 25-OH-D₃ a une activité 3 à 8 fois plus importante qu'une dose équivalente de vitamine D₃. (figures 12-16-17).

Cette activité ne semble pourtant pas suffisante pour confirmer l'hypothèse selon laquelle l'impossibilité d'hydroxyler la vitamine D₃ (par blocage enzymatique par exemple) est la cause de la résistance de ce type de rachitisme à l'ingestion ou à l'administration intramusculaire de vitamine D₃.

Cette absence de conversion de la vitamine D en métabolite actif, si elle ne peut non plus être infirmée par ces résultats, doit s'accompagner d'un autre blocage et l'on ne connaît pas l'action du 25-OH-D₃ administré en injection intramusculaire dans ce type de rachitisme.

Pour chaque enfant, aucune relation n'a pu être trouvée entre la dose 25-OH-D₃ active sur la phosphorémie et la dose de vitamine D₃ ayant eu la même activité sur ce paramètre, ni avec le degré d'invitaminisation antérieure ou la durée de la période sans traitement précédant le 25-OH-vitaminothérapie. Il semble que ce produit soit tout de même plus actif chez les enfants plus jeunes, en mettant à part les 2 cas de rachitisme à début tardif pour lesquels l'élévation de la phosphorémie sous traitement a été plus nette que pour l'ensemble des autres rachitismes vitamino-résistants (figures 10-11). De plus, le caractère héréditaire ou non du rachitisme, n'a pas permis d'isoler deux types distincts d'évolution sous traitement.

Enfin, une dose supérieure à la dose minimum "active" n'augmente pas la phosphorémie et au contraire paraît contribuer à une légère diminution de celle-ci (figure 14).

Il est ici aussi difficile d'interpréter les résultats obtenus sans connaître l'activité plasmatique du 25-OH-D₃ avant et au cours du traitement, ni l'état des glandes parathyroïdes ou le degré de minéralisation du tissu osseux pour chaque enfant.

Les résultats des dosages de l'élimination urinaire de l'hydroxyproline ne nous sont pas encore parvenus, ainsi que l'évolution des concentrations sanguines et urinaires en magnésium et citrates au cours du traitement de longue durée.

En ce qui concerne les autres paramètres, nous n'avons pas remarqué d'action sur la calcémie, la diurèse ni la fonction de filtration glomérulaire rénale.

Les variations de la phosphorémie ne se sont pas accompagnées de fluctuations de la réabsorption tubulaire du phosphore ; celles-ci sont en effet non significatives par rapport à celles observées au cours

Z. C. ♀ 13 ANS

mg/L

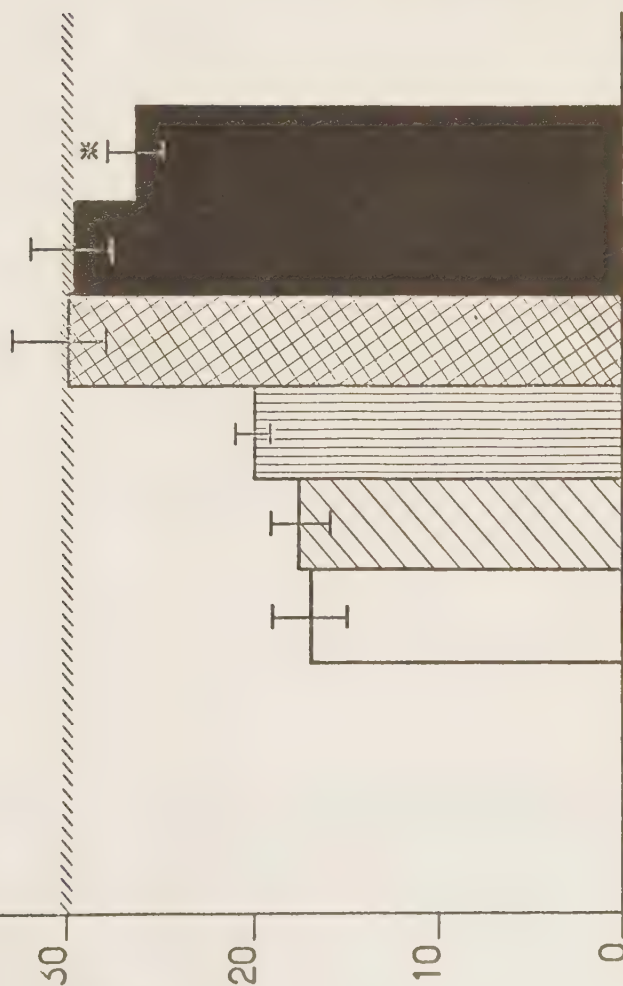


Figure n° 14.

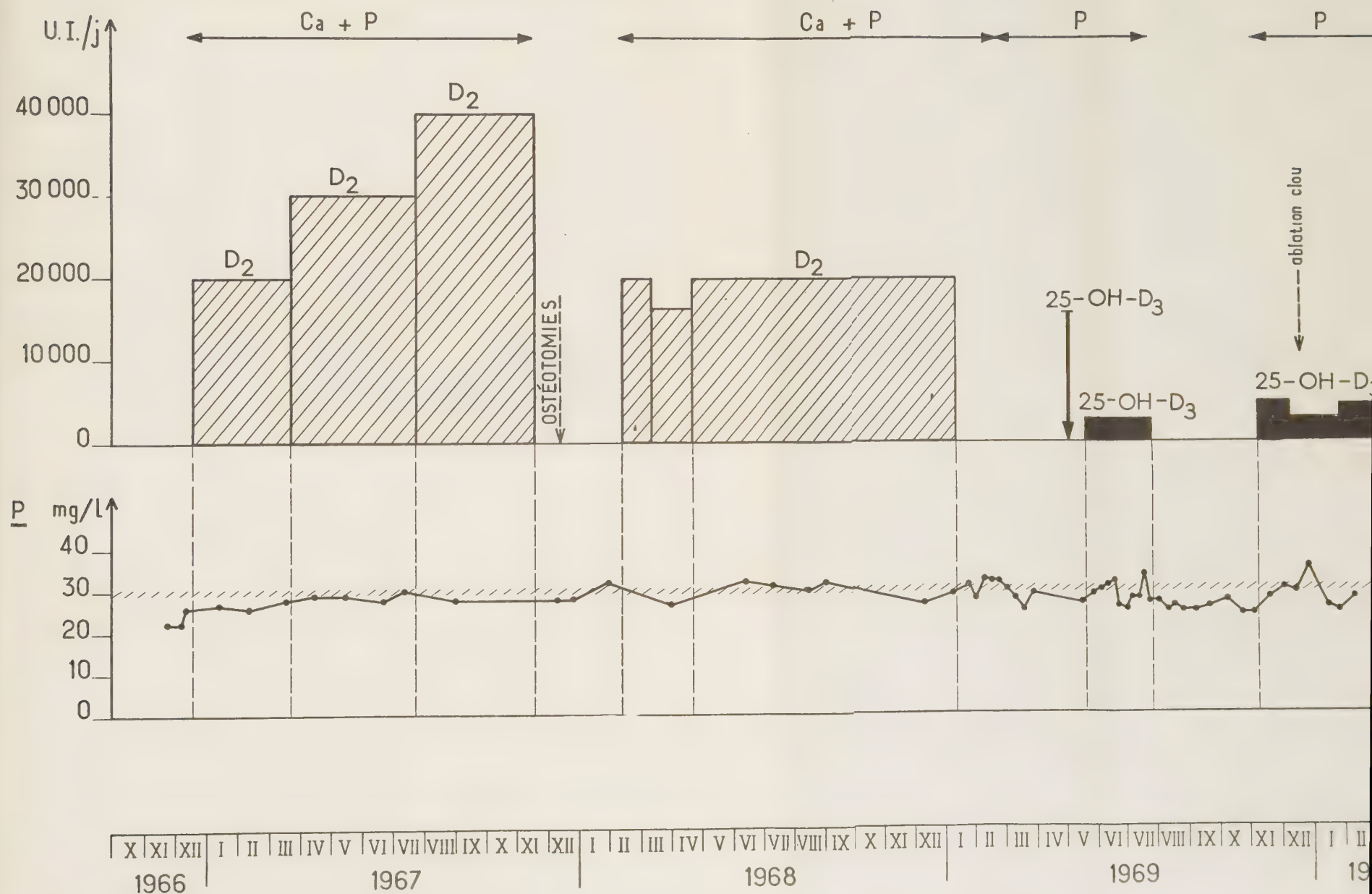
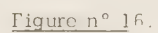
R. V. R. HYPOPHOSPHATÉMIQUE

Figure n° 15.



du mois précédant le traitement, que celui-ci soit actif ou non sur la phosphorémie.

b) Clinique :

Ces enfants sont maintenant traités depuis 3 à 4 mois par le 25-OH-D₃.

Il n'y a jusqu'à maintenant aucun rattrapage du retard staturo-pondéral, mais une poursuite de la croissance dans le même couloir de dérivation standard par rapport à la normale -(tableau XVII).

Des examens radiographiques ont été pratiqués avant 25-OH-D₃ chez tous les enfants. Parmi ceux pratiqués depuis le début du traitement, aucune amélioration des altérations rachitiques n'a encore été remarquée.

c) Toxicité : (Tableau XVIII)

L'excrétion urinaire du calcium a dépassé 6 mg/kg/24 h (limite supérieure de la normale) dans 4 cas et s'est élevée, significativement par rapport à la période précédant le traitement, dans 4 autres cas.

Cette majoration de la calciurie considérée comme la manifestation la plus précoce de surdosage, a rapidement disparu par adjonction de 350 à 750 mg de phosphore à l'apport oral quotidien. (Tableau XVIII). La figure 17 montre un exemple particulièrement caractéristique de l'évolution de la calciurie sous l'influence du traitement d'un cas de rachitisme à début tardif.

Le 25-hydroxycholecalciférol, donné en 2 prises quotidiennes, du fait de sa courte durée de vie, n'a pas été à l'origine d'autres signes alarmants de toxicité, la baisse de la posologie ou la supplémentation en phosphore étant aussitôt suivie d'un retour vers une excrétion urinaire normale du calcium.

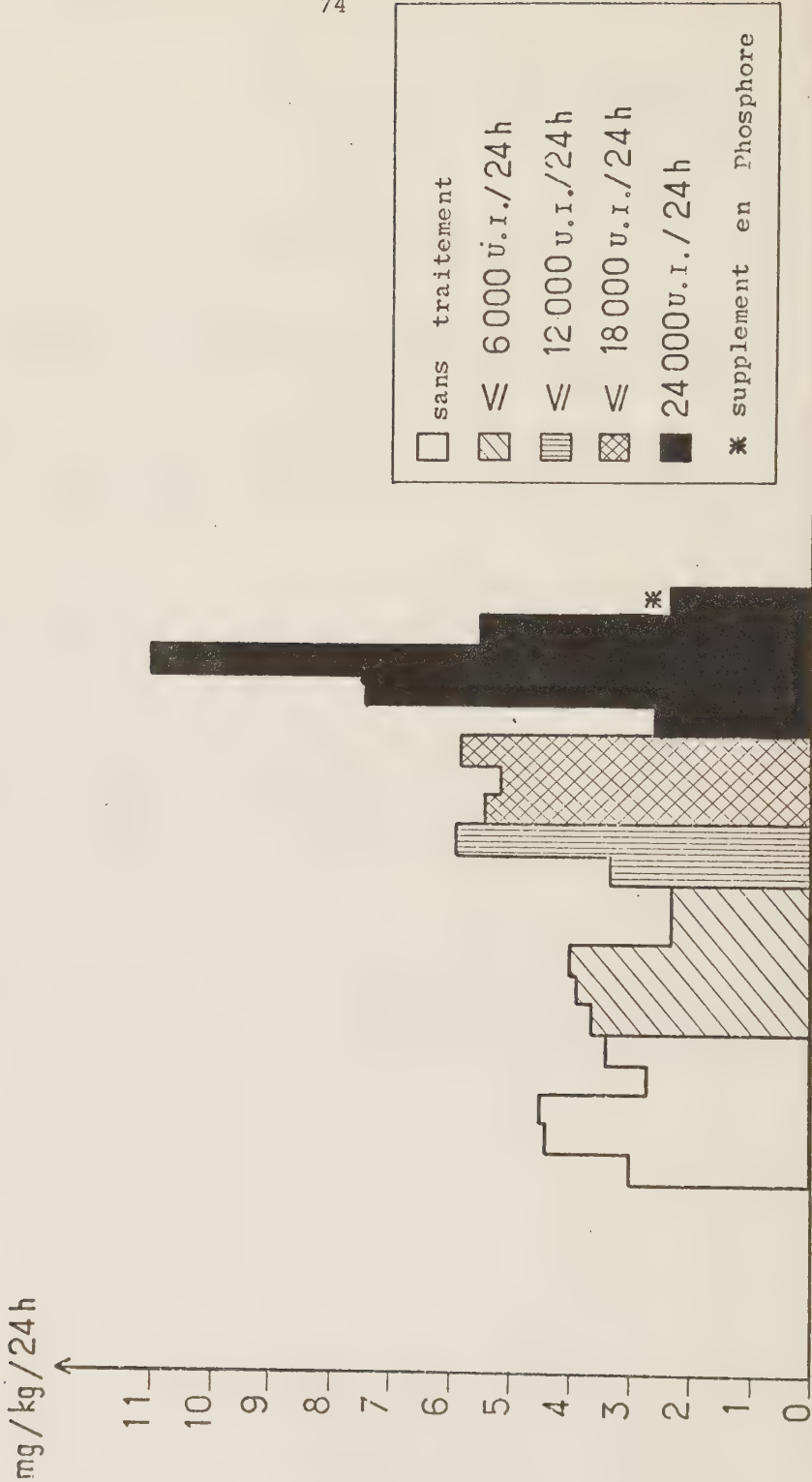


Figure n° 17.

EVOLUTION DU DEVELOPPEMENT STATURO-PONDERAL AU COURS DU TRAITEMENT DES R.V.R. PAR LE 25-OH-D₃

	avant 25-OH-D ₃				après 25-OH-D ₃			
	AGE (ans)	POIDS (kg)	TAILLE (cm)	TAILLE (d. s.)	DUREE DU TRAITEMENT (mois)	POIDS (kg)	TAILLE (cm)	TAILLE (d. s.)
M.F.	7 4/12	22,7	109,5	-1,5	4 1/2	25,2	115	-1
G.M.*	11 9/12	38,3	136	-2	4 1/2	42,3	140	-2
L.M.*	12 2/12	33	128,4	-2,5	4	36	130,5	-2,5
D.M.*	12 6/12	27,2	129,5	-4	4 1/2	33,6	136,7	-3
A.O.	13	39	142	-2	3 1/2	40,4	145	-2
D.L.	14 5/12	49	147	-2	4 1/2	46,1	147,3	-2
B.C.	15 1/12	49,5	135	-4	3 1/2	49,5	137	-3,5
R.D.	16	43,3	141	-3,5	4 1/2	46,5	141	-3,5
L.J.*	19 6/12	34	128	-7	3 1/2	34,3	129	-7

* : amélioration biologique ($P_g \geq 30$ mg/l) sous l'effet du traitement.

CALCIURIES MOYENNES EN mg/kg/24 h DANS 11 CAS DE R.V.R.
 TYPE I, EN FONCTION DE LA DOSE DE 25-OH-D₃ ADMINISTREE
 ET D'UNE SUPPLEMENTATION EVENTUELLE EN PHOSPHORE



supplémentation en
phosphore

25-OH-D ₃	0.0	≤ 6.000	≤ 12.000	≤ 18.000	≤ 24.000
B.V.	1,7±1	1,9±0,4			
F.M.	0,8	6 ±2,6			
R.C.	1,7±0,4	2 ±0,8			
G.M.	2,6±0,6		3,4±0,7 1,6		
L.J.	4,3	4,1±0,7	6,5±0,2 3,8 ± 0,3		
M.F.	2,6±0,3	6,5 2	2,7±0,7		
S.C.	1,6	2,2±0,7	3,9 2,4 ± 0,8		
B.C.	0,4±0,3		0,4 ± 0,2 0,4		
L.M.	1,8±0,3	3,2 ± 0,1	2,8±0,6	2,7±0,8	
R.D.	1,3±0,6	2,3	1,7	3,8±1,5	3,1
Z.C.	3,6±0,7	3,2±0,8	5,2±0,3	5,4±0,3	6,7±3 1,4 ± 0,9

TABLEAU XVIII

EFFETS DU 25-OH-D₃ DANS 4 CAS DE RACHITISME SECONDAIRE A UNE CYSTINOSE

Chez les enfants étudiés, la vitaminothérapie D était arrêtée depuis 15 jours pour les 2 plus jeunes enfants, depuis 3 et 4 mois pour les 2 autres.

L'épreuve courte :

L'ingestion de 16.000 u.i. de 25-OH-D₃ en une prise, selon le même protocole que précédemment, n'a été suivie d'aucune modification significative de l'un quelconque des paramètres étudiés (Tableaux XIX et XX).

Effet thérapeutique :

Le traitement par le 25-OH-D₃ n'a été entrepris que depuis 2 mois à la dose de 2.500 à 5.000 u.i./jour, équivalente à la dose de vitamine D₃ donnée antérieurement sous forme de Stérogyl. Il n'a pas encore été suivi d'élévation de la phosphorémie ni d'amélioration nette des lésions radiologiques.

Mais ce rachitisme étant secondaire à la fuite urinaire du phosphore, il faudra tenir compte devant une éventuelle amélioration, de l'influence simultanée de traitements tels que D.Pénicillamine et régime pauvre en ions hydrogènes qui visent d'abord à corriger la surcharge en cystine et l'acidose qui en découle.

EFFETS D'UNE DOSE UNIQUE DE 25-OH-D₃
 AU COURS DES RACHITISMES SECONDAIRES
 SUR 3 PARAMETRES BIOLOGIQUES

(moyennes et écarts-types)

25-OH-D ₃				
	PERIODE TEMOIN	1° jour	3° jour	8° jour
CALCEMIE (mg/l)	98,1±4,25	97,8±6,7 (n.s.)	96,8±7,2 (n.s.)	94,8±7,82 (n.s.)
PHOSPHOREMIE (mg/l)	21,9±7,91	21,2±8,23 (n.s.)	23,2±6,87 (n.s.)	21,8±8,93 (n.s.)
PHOSPHATASES ALCALINES (u.Bod.)	17,57±8,06	15,53±9,06 (n.s.)	12,03±5,24 (n.s.)	10,37±2,35 (n.s.)

n.s. = non significatif

TABLEAU XIX

EFFETS D'UNE DOSE UNIQUE DE 25-OH-D₃ DANS LES RACHITISMES SECONDAIRES (suite)n.s. = non significatif $p > 0,05$

(moyennes et écarts-types)

	PERIODE TEMOIN	1 ^{er} jour	2 ^o j	3 ^o j	4 ^o j	5 ^o j	6 ^o j	7 ^o j	8 ^o j
DIURESE (ml/24h)	1525±467	1593±404 (n.s.)	1696±404 (n.s.)	1831±499 (n.s.)	1415±120 (n.s.)	—	—	1650±615 (n.s.)	1676±360 (n.s.)
CALCIURIE (mg/24h)	21,17±12,17	22±19 (n.s.)	16±9,85 (n.s.)	18,67±14 (n.s.)	13±2,83 (n.s.)	—	—	13,67±4,1 (n.s.)	16,33±9,29 (n.s.)
RAPPORT CALCIUM/ CREATININE URINAIRES	0,24±0,17	0,21±0,15 (n.s.)	0,17±0,12 (n.s.)	0,18±0,14 (n.s.)	0,11±0,07 (n.s.)	—	—	0,16±0,03 (n.s.)	0,19±0,07 (n.s.)
RAPPORT PHOSPHORE/ CREATININE URINAIRES	1,67±0,74	1,51±0,54 (n.s.)	1,93±0,55 (n.s.)	1,77±0,3 (n.s.)	1,66±0,7 (n.s.)	—	—	1,89±1,12 (n.s.)	1,71±0,84 (n.s.)

TABLEAU XX

CONCLUSIONS

Les travaux récents de DE LUCA et de ses collaborateurs ont montré que le 25-Hydroxycholecalciférol (25-OH-D₃) est un des métabolites actifs de la vitamine D₃. La transformation de la vitamine D₃ en ce métabolite actif a été mise en évidence chez l'homme, chez l'animal d'expérience et en culture de tissu.

Les faits les plus importants concernant la vitamine D₃ et son métabolite actif peuvent se résumer de la façon suivante :

1) La 25-hydroxylation est l'étape obligatoire pour que la vitamine D₃ puisse exercer son action métabolique sur l'os, la muqueuse intestinale et le rein ; cette conversion se fait dans le foie.

2) Chez le rat, le 25-OH-D₃ a une activité antirachitique certaine, cette activité est, à poids égal, 1,4 fois celle de la vitamine D₃.

3) La demi-vie du 25-OH-D₃ est très courte, de 8 à 12 heures. Il n'existe, à ce jour, aucun document sur les effets biologiques du 25-OH-D₃ chez l'enfant.

Nous nous sommes proposés, dans ce travail, d'étudier :

1°) les effets comparatifs d'une dose unique de vitamine D₃ et de 25-OH-D₃ chez l'enfant normal,

2°) les effets biologiques et thérapeutiques du 25-OH-D₃ chez des enfants atteints de rachitisme carentiel ou de rachitisme vitamino-résistant de types variés.

Ce travail a permis de mettre en évidence les points suivants :

ENFANTS NORMAUX

A) Les effets d'une dose unique (0,266 mg, soit 16.000 u.i.) de 25-OH-D₃ donné "per os", ont été étudiés chez 11 enfants normaux, âgés de 4 à 12 ans.

- le 25-OH-D₃ est actif chez l'enfant normal ;

- cette dose provoque une augmentation significative et transitoire de la calcémie 24 heures après ingestion ;

- une augmentation significative de la calciurie et de la magnésurie est également observée ; cette augmentation étant persistante pendant 8 jours lorsque le 25-OH-D₃ est donné sous forme alcoolique et limitée aux 24 premières heures lorsqu'il est administré en solution huileuse ;

- les augmentations observées des concentrations sanguines et urinaires en calcium et de la magnésurie ne dépassent en aucun cas les limites des valeurs normales ;

- il n'a été observé, par ailleurs, aucune modification significative des concentrations en phosphore sanguin et urinaire, de la magnésémie, de la citratémie et de la citraturie, de l'activité des phosphatases alcalines sériques ni de la filtration glomérulaire.

B) Une dose équivalente en activité, de vitamine D₃ a été donnée à 6 enfants du même groupe d'âge. Il n'a été noté qu'une élévation plus discrète de la calcémie le premier jour, également transitoire, ainsi qu'une augmentation de la calciurie au cours des 24 premières heures, suivie d'une diminution de l'excrétion du calcium deux et trois jours après l'ingestion.

ENFANTS ATTEINTS DE RACHITISME CARENTIEL

1) La dose unique, identique à celle des épreuves précédentes, donnée à 4 enfants, a permis de normaliser les calcémies, l'activité des phosphatases alcalines, d'élever la phosphorémie de façon importante ainsi que la citratémie (au 8^e jour) ; l'évolution des autres paramètres étant variable d'un enfant à l'autre.

2) Une épreuve "longue" pratiquée chez 4 enfants, au cours de laquelle ceux-ci ont absorbé 2.640 u.i. par jour de 25-OH-D₃ pendant 2 mois et demi, soit une dose totale de 3 milligrammes, a confirmé la normalisation rapide de la calcémie sous l'influence de ce traitement et a montré en outre une persistance des résultats obtenus sur la calcémie, la phosphorémie et l'activité des phosphatases alcalines, pendant toute la durée de l'épreuve. Les altérations radiologiques s'amélioraient au bout de 3 semaines et avaient totalement disparu à la fin de l'épreuve.

3) 3 à 9 mois après cette épreuve, il n'est pas survenu de rechute, sauf dans 2 cas où une discrète rechute biologique a pu céder à de faibles doses (400 u.i./jour) de 25-OH-D₃.

ENFANTS ATTEINTS DE RACHITISME VITAMINO-RESISTANT

19 enfants, dont 15 atteints de rachitisme idiopathique (11 cas de rachitisme hypophosphatémique familial et 4 cas de rachitisme pseudo-carentiel hypocalcémique), les 4 autres souffrant de rachitisme secondaire à une cystinose ;

1) Aucune modification significative de l'un des précédents paramètres biologiques n'a pu être mise en évidence lors de l'épreuve "courte" pratiquée chez ces 19 enfants ;

2) Chez les enfants atteints de rachitisme idiopathique hypophosphatémique, la dose quotidienne de 2.640 u.i. n'a permis, dans aucune observation, de normaliser la phosphorémie. L'augmentation progressive de cette dose, afin de voir s'il était possible d'obtenir une concentration plasmatique en phosphore égale ou supérieure à 30 mg/l a révélé une sensibilité variable suivant les enfants, puisque 6.000 u.i. ont été suffisantes chez certains, alors qu'il a fallu jusqu'à 24.000 u.i. chez d'autres, cette dose étant même restée inefficace dans 3 cas.

Lors de ce traitement, la seule anomalie biologique observée a été une augmentation nette de la calciurie chez 4 enfants ; augmentation qui a pu être jugulée rapidement par supplémentation orale en phosphore.

3) Chez les enfants atteints de rachitisme pseudo-carentiel hypocalcémique, en raison des dangers que représente la persistance de calcémies basses, l'épreuve "longue" à faible dose n'a pu être tentée. Ces 4 enfants ont été traités avec des doses de 8.000 à 24.000 u.i./J de 25-OH-D₃. Dans tous les cas, avec ces doses, il a été possible de normaliser la calcémie, la phosphorémie, et d'obtenir une diminution de l'activité des phosphatases alcalines plasmatiques. Dans ce groupe il semble que les besoins en 25-OH-D₃ soient d'autant plus importants que les lésions squelettiques sont plus intenses.

4) Dans les 2 groupes précédents, l'activité du 25-OH-D₃, à poids égal, est environ de 3 à 8 fois celle de la vitamine D₃.

AU TOTAL

Il ressort de cette étude sur les effets du 25-OH-D₃ chez l'homme :

- Une action nette de ce produit chez l'enfant normal, carencé en vitamine D ou résistant à cette même vitamine ;

- Sa rapidité d'action sur la normalisation des paramètres biologiques au cours des rachitismes vitamino-sensibles ;

- Mais aussi la persistance d'un certain degré de résistance au traitement par ce métabolite actif dans les cas de rachitisme résistant

à la vitamine D₃ ; ce qui rend peu probable l'hypothèse étiologique avancée dans ces rachitismes idiopathiques, d'un blocage enzymatique au cours de la 25-hydroxylation hépatique de la vitamine D

- enfin le moindre risque d'intoxication, puisque, actuellement, après des traitements commencés depuis 8 à 9 mois, et du fait de sa courte durée de vie, aucun signe clinique de surdosage n'a été mis en évidence, en dehors d'une tendance à l'hypercalciurie facilement contrôlée.

oOo

Vu, le Président de Thèse

Professeur ROYER

Vu le Doyen de la Faculté

G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

REFERENCES

- 1 - BLUNT J.W., DE LUCA H.F., SCHNOES H.K. -
Hydroxycholecalciferol, a biologically active metabolite of Vitamine D₃.
Biochem. (1968) 7, 3317.
- 2 - BLUNT J.W., DE LUCA H.F., SCHNOES H.K. -
Hydroxycholecalciferol, a biologically active metabolite of Cholecalciferol.
Chem. Com. (1968), 14, 801.
- 3 - BLUNT J.W., DE LUCA H.F. -
The synthesis of 25-Hydroxycholecalciferol, a biologically active metabolite of Vitamine D₃.
Biochem. (1969) 8, 671.
- 4 - CARLSSON A. -
Tracer experiments on the effect of Vitamin D on the skeletal metabolism of calcium and phosphorus.
Act. Phys. Scand. (1952), 26, 212.
- 5 - NEVILLE P.F., DE LUCA H.F. -
The synthesis of [1-23 H] Vitamin D₃ and the tissue localization of a 0,25 μ g (10i.u.) dose per rat.
Biochem. (1966), 5, 2201.
- 6 - WASSERMAN R.H., KALLFELZ F.A. -
Vitamin D and transfert of plasma calcium to intestinal lumen in chicks and rats.
Am. J. Physiol. (1966), 211, 419.
- 7 - TAYLOR A.N., WASSERMAN R.H. -
Vitamin D₃ induced binding protein, partial purification electrophoretic visualization and tissue distribution.
Arch. Bioch. Bioph. (1967), 119, 536.

- 8 - EBEL J.G., TAYLOR A.N., WASSERMAN R.H. -
Vitamin D- induced calcium-binding protein of intestinal mucosa.
Relation to Vitamin D dose level and lag period.
Am. Journ. Clin. Nutr. (1969), 22, 431.
- 9 - WASSERMAN R.H., TAYLOR A.N. -
Vitamin D dependent calcium binding protein. Response to some
physiological and nutritional variables.
J. Biol. Chem. (1968), 243, 3987.
- 10 - CORRADINO R.A., WASSERMAN R.H., PUBOLS M.H., CHANG S.I. -
Vitamin D₃ induction of a calcium binding protein in the uterus
of the laying hen.
Arch. Biochem. Biophys. (1968), 125, 378.
- 11 - NORMAN A.W. -
Vitamin D mediated synthesis of rapidly labeled RNA from intestinal mucosa.
Biochem. Biophys. Res. Commun. (1966), 23, 335.
- 12 - STOHS S.J., ZULL E., DE LUCA H.F. -
Vitamine D stimulation of ³H orotic acid into ribonucleic acid
of rat intestinal mucosa.
Biochemistry (1967), 6, 1304.
- 13 - NORMAN A.W., HAUSSLER M.R. -
Vitamin D₃: Subcellular location and effects on protein metabolism.
Federation Proc. (1967), 26, 697.
- 14 - RAOUL Y., GOUNELLE J.C. -
Localisation surrénalienne initiale de la Vitamine D₃ après injection intraveineuse chez le rat.
Compt. Rend. (1958), 247, 161.
- 15 - SALLIS J.D., HOLDSWORTH F.S. -
Calcium metabolism in relation to Vitamin D and adrenal function in the chick.
Am. J. Physiol. (1962), 203, 506.
- 16 - NORMAN A.W., LUND J., DE LUCA H.F. -
Biologically active forms of Vitamin D₃ in kidney and intestine.
Arch. Biochem. Biophys. (1964), 108, 12.

- 17 - LUND J., DE LUCA H.F. -

Biologically active metabolite of Vitamine D₃ from bone liver and blood serum.

J. Lipid Resear. (1966), 7, 739.

- 18 - LUND J., DE LUCA H.F., HORSTING M. -

Formation of Vitamin D in esters in vivo.

Arch. Biochem. Biophys. (1967), 120, 513.

- 19 - MORI I.H., LUND J., DE LUCA H.F. -

Biological activity of Vitamin D metabolite.

Arch. Bioch. Biophys. (1967), 120, 508.

- 20 - BLUNT J.W., TANAKA Y., DE LUCA H.F. -

The biological activity of 25-Hydroxycholecalciferol a metabolite of Vitamine D₃.

Proc. Nat. Acad. Sci. (1968), 61, 717.

- 21 - OLSON E.B., DE LUCA H.F. -

25-Hydroxycholecalciferol direct effect on calcium transport. Science (1969), 165, 405.

- 22 - TRUMMEL G.L., RAISZ L.G., BLUNT J.W., DE LUCA H.F. -

25-Hydroxycholecalciferol stimulation of bone resorption in tissue culture.

Science (1969), 163, 1450.

- 23 - PONCHON G., DE LUCA H.F. -

The role of liver in metabolism of Vitamin D.

J. Clin. (1969), 48, 1273.

- 24 - HORSTING M., DE LUCA H.F. -

In vitro production of 25-Hydroxycholecalciferol.

Biochem. Biophys. Researc. Comm. (1969), 36, 251.

- 25 - ENGSTROM G.W., DE LUCA H.F. -

Vitamin D stimulated release of calcium from mitochondria.

Biochem. (1964), 3, 203.

- 26 - STOHS S.J., DE LUCA H.F. -

Subcellular location of 1-2 ³H Vitamin D₃ and its metabolites in intestinal mucosa.

Biochem. (1967), 6, 3338.

- 27 - HAUSSLER M.R., MYRTLE J.F., NORMAN A.W. -

In vivo association of a metabolite of Vitamin D₃ with intestinal mucosa chromatin.

J. Biol. Chem. (1968), 243, 4055.

- 28 - RIKKERS H., DE LUCA H.F. -

An in vivo study of the carrier protein of ³H Vitamin D₃ and D₄ in rat serum.

Am. J. Physiol. (1967), 213, 380.

- 29 - NEVILLE E., HOLDSWORTH E.S. -

Second messenger for Vitamin D.

F.E.B.S. Letter (1969), 2, 313.

- 30 - AVIOLI L.V., LEE S.W., Mc DONALD J.E., LUND J.W., DE LUCA H.F. -

Metabolism of Vitamin D₃- ³H in human subjects : distribution in blood, bile feces and urines.

J. Clin. Invest. (1967), 46, 983.

- 31 - AVIOLI L.V., WILLIAMS T.F., LUND J., DE LUCA H.F. -

Metabolism of Vitamin D₃ in D resistant rickets and familial hypophosphatemia.

J. Clin. Invest. (1967), 46, 1907.

- 32 - AVIOLI L.V., BIRGE S., WON LEE S., SLATOPOLSKY E. -

The metabolic fate of Vitamin D₃ ³H in chronic renal failure.

J. Clin. Invest. (1968), 47, 2239.

- 33 - PAK C.Y.C., DE LUCA H.F., CHAVEZ DE LOS RIOS, SUDA T. -

Treatment of Vitamin D resistance with 25-Hydroxycholecalciferol.

Clin. Res. (1969), 17, 291.

- 34 - PRADER A., ILLIG R., HEIERLI E. -

Eine besondere formder primären Vitamin D resistenter rachitis mit hypocalcamie und autosomal dominantem erbgang die here-ditäre pseudo-haugelrachitis.

Hel. Paed. Acta (1961), 16, 452.

- 35 - ALBRIGHT F., BUTLER A.M., BLOOMBERG E. -

Rickets resistant to Vitamin D therapy.

Amer. J. Dis. Child (1937), 54, 529.

36 - Mac CANCE R.A. -

Osteomalacia with looser's nods (Milkman's syndrom) due to a raised resistance to Vitamin D acquired about the age of 15 years.
Quart. J. Med. (1947), 61, 33.

37 - BOUSES R.W., TAUSKY H.H. -

On the colorimetric determination of creatinine by the Jaffe reaction.
J. Biol. Chem. (1945), 158, 581.

38 - WILNE R.J., VAN RALPENBUSCH E.R. -

Automatic determination of calcium in blood and urine using corinth calcium.
Clin. Chim. Acta (1962), 7, 883.

39 - FISKE L.H., SUBBAROW Y. -

The colorimetric determination of phosphorus.
J. Biol. Chem. (1925), 66, 375.

40 - ANTENER L., UVATAZ L., BRUSCHI A., KAESER M. -

Determination of citric acid in urine and in serum.
Z. Klin. Chem. (1966), 6, 296.

41 - Travail à paraître, effectué dans l'unité de recherche INSERM 30 (Hôpital des Enfants Malades, service du Professeur ROYER).

42 - KALBFLEISCH, LINDERMAN R.D., GINN, SMITH -

Effects of ethanol administration on urinary excretion of magnesium and others electrolytes.
J. Clin. Invest. (1963), 42, 1471.

43 - PONCHON G., DE LUCA H.F. -

Ethanol induced artifacts in the metabolism of ^3H Vitamin D₃.
Proc. Exp. Biol. Med. (1969).

44 - NORMAN A.W., DE LUCA H.F. -

The preparation of Vitamin ^3H -D₂ and ^3H -D₃ and their localization in the rat.
Biochem. (1963), 2, 1160.

45 - SCHACHTER D., FINKELSTEIN J.D., KOWARSKI S. -

Metabolism of vitamin D preparation of radioactive vitamin D and its intestinal absorption in the rat.
J. Clin. Invest. (1964), 43, 787.

46 - DE LUCA H.F. -

Mechanism of action and metabolic fate of vitamin D.
Vitamins and Hormones (1967), 25, 318.
